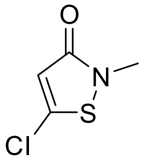
# 皮膚障害物質データシート

5-Chloro-2-methylisothiazol-3-one（CMI）

| | |
|---|---|
| 化学構造式<br>（Structure） |  |
| 化学物質名<br>（Generic Name） | 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one（CMI）<br>Methylchroroisothiazolinone<br>5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン |
| 元素組成、分子量<br>（Molecular Formula, Molecular Weight） | C4H4ClNOS　=　149.59 |
| NITE-CHRIP ID | C005-894-39A |
| 用途<br>（Use, Activity） | 防腐剤、殺菌剤、抗菌防臭剤 |

**化合物情報、皮膚障害情報**

5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one（CMI）は、イソチアゾリノンミックス（5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one（CMI）＋ 2-Methyl-4-isothiazolin-3-one（MI）3:1 Mixture ; CMI/MI）の成分の一つである。アレルゲン名としては、Methylchloroisothiazolinone（CMI）が主に用いられている。

CMI は、欧州では感作性の強さから使用できなくなっていた CMI/MI の主成分である。CMI を精製して単独にするとたいへん不安定となり、CMI が単独使用されることはない。よって、パッチテストアレルゲンも存在していない。

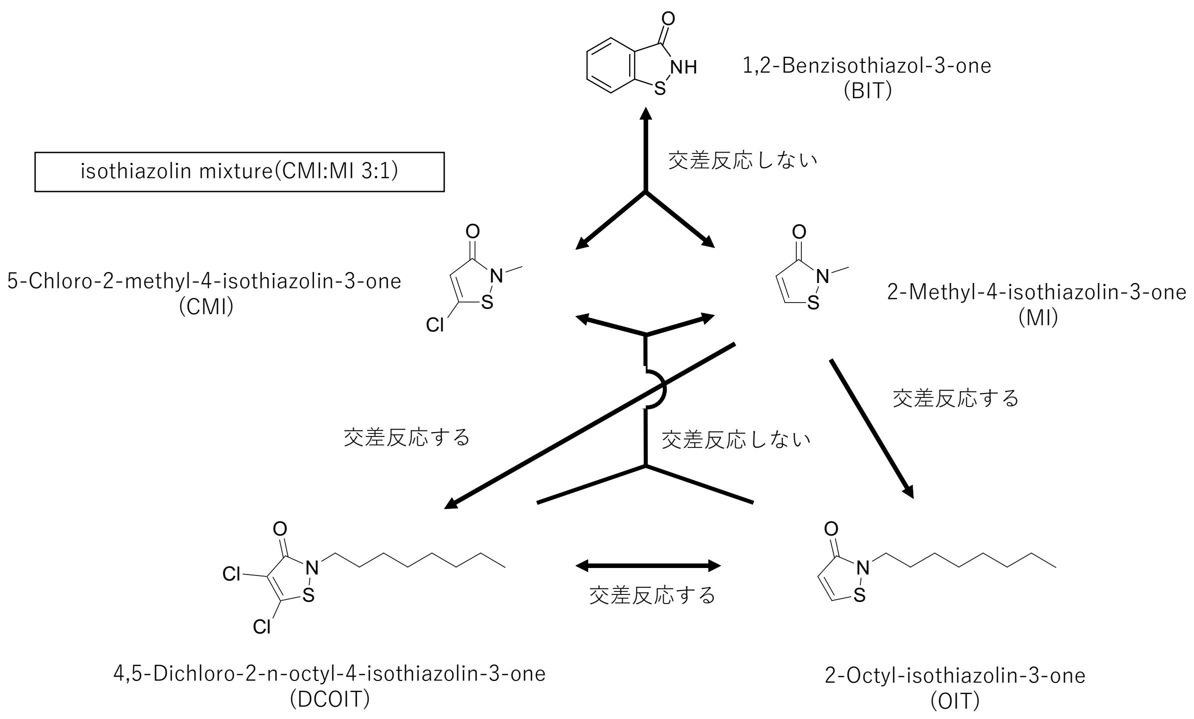
MI が単独使用されるようになってから、MI 含有製品によるアレルギー性接触皮膚炎の報告が欧州で多発した。MI のパッチテストが行われるようになった結果、CMI/MI と MI のパッチテストでは結果が異なることが示され（1-13）、CMI/MI の感作やパッチテストの陽性反応は CMI によるものとの考えられるようになってきた。よって、世界的に CMI/MI と MI の同時パッチテストが行われている（1-13）。しかし、CMI 単独でのパッチテストが行われていないため、あくまでも想定の現象である。

日本では、MI、CMI は、冷却タオルに用いられた防腐剤によるアレルギー性接触皮膚炎の問題があり、国民生活センターが報道発表している。

2013 年日本で冷却タオルによるアレルギー性接触皮膚炎が発生した。原因究明テストの結果、未使用の冷却タオルから CMI 、MI が検出され、パッチテストで CMI のみが陽性反応（CMI 0.01%aq ++、(14)）を示したことからアレルギー性接触皮膚炎の原因物質として確認された(14)。

CMI を精製し、パッチテストを実施した場合、CMI と MI はパッチテストで反応性が異なり、違う反応による可能性が高いデータが得られている(14,15)。

MI、CMI/MI、DCOIT、OIT 等の 4-イソチアゾリン-3-オン構造を持つ類似の化学物質は、感作物質として知られており、それぞれに交差反応の特長がある(図－１)(16-28)。




図－１　4-イソチアゾリン-3-オン系防腐剤・抗菌剤の交差反応

CMI/MI のパッチテストの陽性率は、MI の方が陽性率が高い傾向がある。これは、MI に感作されている人の割合が高いとする一方、CMI/MI に陽性反応を示さない人もいることによる。CMI/MI が 0.02%aq でパッチテストを施行するのに対して、MI は、0.2%aq でパッチテストしているため、濃度差があるとの指摘もあるが、現状では、CMI/MI は、CMI の感作を検出しており、MI と CMI は、交差反応ではなく、異なるアレルゲンの反応を検出しているとされている。よって、欧州では MI と CMI/MI を同時にパッチテストを施行している。MI と CMI の反応性の違いは、核磁気共鳴装置(NMR)を用いた分析でも確認された(29)。MI と CMI は、異なる反応によるものと考えると MI、CMI と他のイソチアゾリン化合物との交差反応性の違い（図－１）の原因と考えることもできる。

MI、CMI/MI は、強感作物質とされたため、1,2-Benzisothiazolin-3-one(BIT)に変更する動きがある(30)。しかし、BIT にも感作性があるため今後の動向に注意する必要がある(30,31)。

文献（References）

(1) B de Unamuno, V Zaragoza Ninet, C Sierra, J de la Cuadra ; Descriptive study of sensitization to methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone in a skin allergy unit, Actas Dermosifiliogr. 2014 Nov;105(9):854-9. CMI/MI、MI 陽性率

(2) Pailin Puangpet, Apawalee Chawarung, John P McFadden; Methylchloroisothiazolinone /Methylisothiazolinone and methylisothiazolinone allergy, Dermatitis. 2015 Mar-Apr;26(2):99-102.CMI/MI、MI 陽性率 レビュー

(3) Sherry H Yu, Apra Sood, James S Taylor ; Patch Testing for Methylisothiazolinone and Methylchloroisothiazolinone-Methylisothiazolinone Contact Allergy, JAMA Dermatol. 2016 Jan;152(1):67-72.CMI/MI、MI パッチテスト結果

(4) Gyorgyi Ponyai, Ilona Nemeth, Erzsebet Temesvari ; Methylchloroisothiazolinone /Methylisothiazolinone and Methylisothiazolinone Sensitivity in Hungary, Dermatol Res Pract. 2016;2016:4579071.ハンガリーの CMI/MI、MI 感作性

(5) Marlene Isaksson, Iris Ale, Klaus E Andersen, Peter Elsner, Chee-Leok Goh, An Goossens, Hemangi Jerajani, Kayoko Matsunaga, John McFadden, Magnus Bruze ; Multicenter Patch Testing With Methylisothiazolinone and Methylchloroisothiazolinone /Methylisothiazolinone Within the International Contact Dermatitis Research Group, Dermatitis. 2017 May/Jun;28(3):210-214.CMI/MI、MI パッチテスト調査

(6) Matthew J Zirwas, Dathan Hamann, Erin M Warshaw, Howard I Maibach, James S Taylor, Denis Sasseville, Joel G DeKoven, Anthony F Fransway, C G Toby Mathias, Kathryn A Zug, Vincent A DeLeo, Joseph F Fowler, James G Marks, Melanie D Pratt, Donald V Belsito ; Epidemic of Isothiazolinone Allergy in North America: Prevalence Data From the North American Contact Dermatitis Group, 2013-2014, Dermatitis. 2017 May/Jun;28(3):204-209.北アメリカ MI、CMI アレルギー調査

(7) Andac Salman ; Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: A retrospective cohort study from a tertiary dermatology clinic in Turkey, Contact Dermatitis. 2019 Mar;80(3):193-194. トルコにおける MI MCI アレルギー性接触皮膚炎

(8) Gyorgyi Ponyai, Ilona Nemeth, Gabriella Nagy, Beata Fabos, Beatrix Irinyi, Maria Dinnyes, Anita Altmayer, Erzsebet Temesvari ; Methylchloroisothiazolinone /methylisothiazolinone and methylisothiazolinone hypersensitivity in 1122 patients: A national multicenter study organized by the Hungarian Contact Dermatitis Group, Contact Dermatitis. 2019 Dec;81(6):467-469.MI,CMI/MI 過敏症、感作調査

(9) Ana Luiza C F Villarinho, Maria das Gracas M Melo, Liliane R Teixeira ; Allergic contact dermatitis and photosensitivity to methylisothiazolinone and methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: Portrait of an epidemic in Brazil, Contact Dermatitis. 2020 Apr;82(4):258-259.ブラジル、MI,CMI/MI によるアレルギー性接触皮膚炎、光線過敏症

(10) Esen Ozkaya, Sila Kilic Sayar, Goncagul Babuna Kobaner, Gizem Pehlivan ; Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone contact

allergy: A 24-year, single-center, retrospective cohort study from Turkey, Contact Dermatitis. 2021 Jan;84(1):24-33.トルコにおける MI,CMI によるアレルギー性接触皮膚炎

(11) Thanisorn Sukakul, Pichaya Limphoka, Waranya Boonchai ; Methylchloroisothiazolinone and/or Methylisothiazolinone Contact Allergies in Thailand, Dermatitis. 2021 Nov-Dec;32(6):375-380.タイにおける MI,CMI のアレルギー性接触皮膚炎

(12) Margo J Reeder, Erin Warshaw, Srikanth Aravamuthan, Donald V Belsito, Johannes Geier, Mark Wilkinson, Amber Reck Atwater, Ian R White, Jonathan I Silverberg, James S Taylor, Joseph F Fowler Jr, Howard I Maibach, Joel G DeKoven, Timo Buhl, Nina Botto, Ana Maria Gimenez-Arnau, Rosella Gallo, Christen Mowad, Claudia C V Lang, Vincent A DeLeo, Graham Johnston, Melanie D Pratt, Knut Brockow, Brandon L Adler, Marie-Claude Houle, Heinrich Dickel, Marie Louise A Schuttelaar, JiaDe Yu, Radoslaw Spiewak, Cory Dunnick, Francesca Larese Filon, Skaidra Valiukeviciene, Wolfgang Uter ; Trends in the Prevalence of Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone Contact Allergy in North America and Europe, JAMA Dermatol. 2023 Mar 1;159(3):267-274.北米および欧州における CMI/MI,MI の陽性率　MI 上位

(13) Didem Kazan, Evren Odyakmaz-Demirsoy, Rebiay Kiran, Aysun Sikar-Akturk, Nilgun Sayman, Dilek Bayramgurler ; Methyl(chloro)isothiazolinone contact allergy: a monocentric experience from Turkey, Cutan Ocul Toxicol. 2023 Sep;42(3):97-102.トルコにおける MI or CMI のアレルギー性接触皮膚炎

(14) 西岡 和恵，小泉 明子，瀧田 祐子，佐々木 和実；イソチアゾリノン系防腐剤による接触皮膚炎の４例（冷感タオルによる１例および美容液マスクによる３例，日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌，2016 10(1): 35-46.

【OIT と MI との交差反応性】

(15) Johannes Geier, Holger Lessmann, Axel Schnuch, Wolfgang Uter ; Concomitant reactivity to methylisothiazolinone, benzisothiazolinone, and octylisothiazolinone. International Network of Departments of Dermatology data, 2009-2013, Contact Dermatitis . 2015 May;72(5):337-9. CMI/MI/BIT/OIT

(16) Alejandro Martin-Gorgojo, Laia Curto-Barredo, Roger Rovira-Lopez, Ramon M Pujol, Ana Gimenez-Arnau ; Is methylisothiazolinone contact allergy a risk factor for polysensitization?, Contact Dermatitis. 2015 Jun;72(6):400-2.　多感作

(17) Maria Antonieta Rios Scherrer, Vanessa Barreto Rocha, Ana Regina Coelho Andrade ; Contact dermatitis to methylisothiazolinone, An Bras Dermatol. 2015 Nov-Dec;90(6):912-4.

(18) Olivier Aerts, Hans Meert, Elien Romaen, Julie Leysen, Lucretia Matthieu, Sandra Apers, Julien Lambert, An Goossens ; Octylisothiazolinone, an additional cause of allergic contact dermatitis caused by leather: case series and potential implications for the study of cross-reactivity with methylisothiazolinone, Contact Dermatitis. 2016 Nov;75(5):276-284. MI 陽性 CMI/MI 陰性

(19) Ann Ponten, Magnus Bruze, Malin Engfeldt, Inese Hauksson, Marlene Isaksson ; Concomitant contact allergies to formaldehyde, methylchloroisothiazolinone

/methylisothiazolinone, methylisothiazolinone, and fragrance mixes I and II, Contact Dermatitis. 2016 Nov;75(5):285-289. ホルムアルデヒド、MIC、MI、香料、MIXと交差反応

(20) Alina Goldenberg, Michael Lipp, Sharon E Jacob ; Appropriate Testing of Isothiazolinones in Children, Pediatr Dermatol. 2017 Mar;34(2):138-143. MIのみの陽性例がある

(21) Sarah Craig, Rachel Urwin, Faheem Latheef, Mark Wilkinson ; Patch test clinic experience of potential cross-reactivity of isothiazolinones, Contact Dermatitis. 2017 May;76(5):299-300. MI交差反応性

(22) J F Schwensen, C Menne Bonefeld, C Zachariae, C Agerbeck, T H Petersen, C Geisler , U E Bollmann, K Bester, J D Johansen ; Cross-reactivity between methylisothiazolinone, octylisothiazolinone and benzisothiazolinone using a modified local lymph node assay, Br J Dermatol. 2017 Jan;176(1):176-183. MI感作でOIT、BITがLLNAで交差反応する

(23) Kristiina Aalto-Korte, Katri Suuronen ; Patterns of concomitant allergic reactions in patients suggest cross-sensitization between octylisothiazolinone and methylisothiazolinone, Contact Dermatitis. 2017 Dec;77(6):385-389. MIとOIT、BITの交差反応

(24) A Herman, O Aerts, L de Montjoye, I Tromme, A Goossens, M Baeck ; Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Feb;33(2):267-276. MIとOIT、BITの交差反応

(25) Margo Reeder, Amber Reck Atwater ; Methylisothiazolinone and isothiazolinone allergy, Cutis. 2019 Aug;104(2):94-96.

( 26) Maria Matellanes-Palacios, Javier Sabater-Abad, Laia Bou-Boluda, Victor Dios-Guillan, Javier Montoro-Lacomba, Javier Miquel-Miquel ; Patch testing with methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone-Comparison of results with TRUE Test and 200 ppm aq., and methylisothiazolinone patch test outcome, Contact Dermatitis. 2020 Oct;83(4):314-316. MCI/MIとMIのパッチテストでの比較

(27) Juan Pedro Russo, Olivier Aerts ; In vivo demonstration of immunologic cross-reactivity to octylisothiazolinone in patients primarily and strongly sensitized to methylisothiazolinone, Contact Dermatitis. 2020 Nov;83(5):391-397. MI感作された人のOIT陽性反応

(28) Camille Debeuckelaere, Francois-Marie Moussallieh, Karim Elbayed, Izzie-Jacques Namer, Valerie Berl, Elena Gimenez-Arnau, Jean-Pierre Lepoittevin ; In situ chemical behaviour of methylisothiazolinone (MI) and methylchloroisothiazolinone (MCI) in reconstructed human epidermis: a new approach to the cross-reactivity issue, Contact Dermatitis. 2016 Mar;74(3):159-67.MI、CMI/MI化学反応性の違い NMR解析

(29) Natalie King, Faheem Latheef, Mark Wilkinson ; Trends in preservative allergy: Benzisothiazolinone emerges from the pack, Contact Dermatitis. 2021 Dec;85(6):637-642.

MI に代わり BIT が使われてきているパッチテスト陽性率上昇

（30） Olivier Aerts, An Goossens, Julien Lambert, Jean-Pierre Lepoittevin ; Contact allergy caused by isothiazolinone derivatives: an overview of non-cosmetic and unusual cosmetic sources, Eur J Dermatol. 2017 Apr 1;27（2）:115-122. 化粧品以外の MI、CMI/MI、OIT、BIT のレビュー