

Title	歯科用金属アレルギーの動向：過去10年間に広島大学病院歯科でパッチテストを行った患者データの解析
Author(s)	北川，雅恵；安藤，俊範；大林，真理子；古庄，寿子；新谷，智章；小川，郁子；香川，和子；武知，正晃；栗原，英見
Journal	日本口腔検査学会雑誌，4(1)：23-29
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10130/2810">http://hdl.handle.net/10130/2810</a>
Right	

臨床研究

## 歯科用金属アレルギーの動向 —過去 10 年間に広島大学病院歯科でパッチテストを 行った患者データの解析—

北川雅恵<sup>1)\*</sup>、安藤俊範<sup>1,2)</sup>、大林真理子<sup>1,2)</sup>、古庄寿子<sup>1,2)</sup>、新谷智章<sup>1)</sup>、小川郁子<sup>1)</sup>、  
香川和子<sup>3)</sup>、武知正晃<sup>4)</sup>、栗原英見<sup>1,5)</sup>

1) 広島大学病院口腔検査センター

2) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科口腔顎顔面病理病態学研究室

3) 広島大学病院口腔維持修復歯科咬合・義歯診療科

4) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科口腔外科学教室

5) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学

抄 録

目的：現在の金属アレルギーの動向を明らかにするために、パッチテストの結果を検討した。

方法：平成 13 年 4 月から平成 23 年 3 月までの 10 年間に当院歯科で金属アレルギー検査を行った患者 529 名を対象とし、陽性率、陽性金属の種類と割合について前後 5 年ずつに分けて比較した。また、口腔扁平苔癬 48 例、掌蹠膿疱症 39 例、インプラント体植立前の 20 例についても検査結果を検討した。

結果：陽性率は前 5 年の 55.2%、後 5 年では 40.2% とやや減少を示した。金属元素毎の陽性率は、パラジウム (Pd) が増加し、ニッケル (Ni) が減少し、チタン (Ti) の陽性率は増加した。口腔扁平苔癬患者では Ni、掌蹠膿疱症患者では Pd が高い陽性率を示した。インプラント体植立前症例では、Ti に陽性反応を示す患者が 15% 存在した。

考察：陽性金属元素には経時的な変化が認められ、現在は、Pd や Ti アレルギーに対する注意が必要となっている。

キーワード：Dental metal allergy, Palladium, Titanium, Oral lichen planus, Pustulosis palmaris et plantaris

論文受付：2011 年 12 月 20 日 論文受理：2012 年 2 月 28 日

緒 言

アレルギー疾患は、外部からの抗原（アレルゲン）に対して過剰な免疫反応が起こることによって生じる。代表的なものとしてはアトピー性皮膚炎や花粉症、気管支喘息、薬物アレルギー、金属アレルギーなどが挙げられる。歯科では治療において金属を用

いることが多く、難治性の皮膚炎や粘膜炎の原因の一つとして、歯科用金属によるアレルギーが注目されている<sup>1) - 3)</sup>。さらに、近年ではインプラントによるアレルギーの報告が増加しており、金属アレルギーへの対応が歯科でも求められている<sup>4) - 6)</sup>。

金属アレルギーは IV 型アレルギーに分類され、細

\*：〒 734-8551 広島市南区霞 1 - 2 - 3

TEL：082-257-5726 FAX：082-257-5726

e-mail: mhiraoka@hiroshima-u.ac.jp

胞性免疫により反応が生じる。金属イオンと生体のタンパク質の複合体が抗原となり、ランゲルハンス細胞により抗原提示されると、CD4 陽性 T 細胞が感作され、マクロファージやリンパ球が炎症性サイトカインなどの生理活性物質を産生することにより、組織破壊が生じる<sup>7)</sup>。このような機序を経るため、症状が現れるまでに時間がかかることから、遅延型と言われ、検査においてもパッチテストでは 2 日目、3 日目、7 日目で判定を行うが、我々の経験では、7 日目以降(10 日～28 日)に陽性反応を示す例もある。

歯科用金属で、アレルギーを起こす元素として当初は水銀やニッケル、クロムが注目されていた<sup>8)</sup>。水銀はアマルガム、ニッケルやクロムは鑄造冠や義歯のクラスプなどに用いられていた。その後、金銀パラジウム合金やレジン等の普及に伴い、水銀、ニッケル、クロムの使用は減少している<sup>9)</sup>。一方、強度があり、腐食しにくいとされるチタンは、装飾品から医療材料に至まで様々な分野で使用されるようになり、歯科でもインプラント体や顎骨置換材料として頻用されている<sup>10) - 13)</sup>。

金属の腐食は、溶液界面において電子を受け渡すことで、金属原子はイオンとなって溶液中に移行する、いわゆる電気化学反応によって生じる。さらに、

局部腐食では不動態皮膜部と欠損部が電極となり、電池作用を生じることで、腐食が進行する。局部腐食の因子として異種金属接触によるもの(ガルバニック電流)、微生物によるもの、応力・疲労によるもの、酸・アルカリによるものが挙げられ、生体内では要因が複数存在している<sup>14)</sup>。よって、チタンも他の金属と同様に腐食する可能性があり、さらに、医療用で用いられる純チタンは商業用純チタンと言われる合金で、アルミニウムや鉄を微量ではあるが含んでいる<sup>15)</sup>。

本研究では、金属アレルギーの罹患が現在どのように変化しているのかを明らかにするために、広島大学病院歯科で金属アレルギー検査としてパッチテストを実施した 529 名を対象にその動向について 10 年間に 5 年ごとに分けて検討を行った。また、口腔扁平苔癬や掌蹠膿疱症、インプラント体植立前症例の金属アレルギー検査の結果を集計し、陽性金属との関連を検討した。

対象と方法

1. 対象者は平成 13 年 4 月から平成 23 年 3 月までの 10 年間に当院歯科でパッチテストにより金属アレルギー検査を行った患者 529 名(前 5 年 228 名、後 5

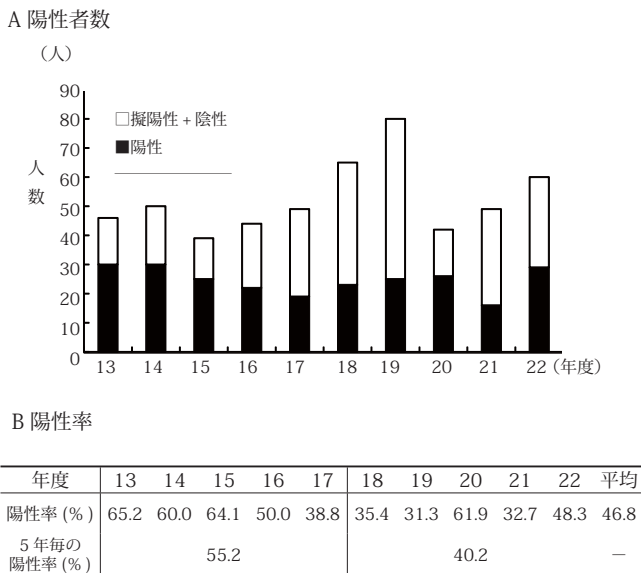


図 1 10 年間の陽性者数および陽性率  
広島大学病院歯科でパッチテストを行った患者は、平成 13 年 4 月から平成 18 年 3 月の 5 年間で 228 名、平成 18 年 4 月から平成 23 年 3 月では 301 名。そのうち何らかの金属に陽性を示した患者は前 5 年で 127 名(平均陽性率: 55.2%)、後 5 年では 126 名(40.2%)であった。

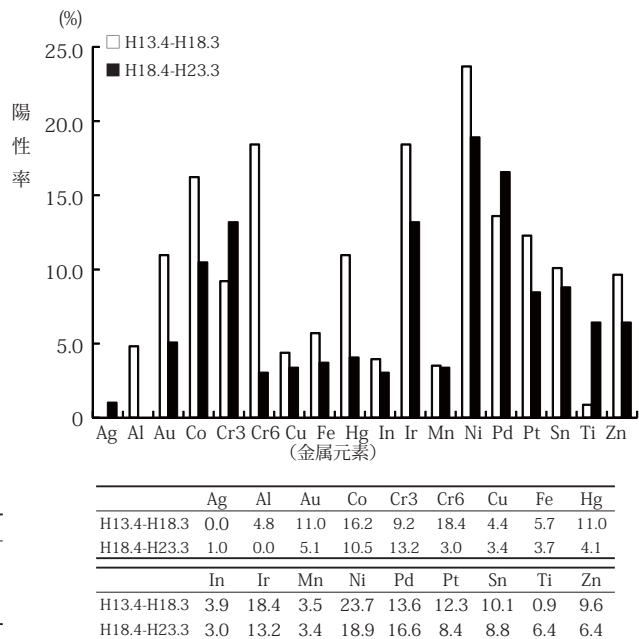


図 2 5 年毎の各金属元素の陽性率  
陽性率が高かった金属の順位は、前 5 年ではニッケル(陽性率: 23.7%)、クロム 6 価(18.4%)、イリジウム(18.4%)、コバルト(16.2%)であったのに対して、後 5 年ではニッケル(18.9%)、パラジウム(16.6%)、クロム 3 価(13.2%)、イリジウム(13.2%)と変化がみられた。チタンの陽性率は 0.9% から 6.4% へ増加していた。

年301名)とし、パッチテストの陽性患者率、陽性金属元素の種類と割合について前後5年ずつに分けて比較した。

2. 口腔扁平苔癬48例、掌蹠膿疱症39例について陽性金属元素の種類を検討した。

3. インプラント体植立前に金属アレルギー検査を行った20名では、金属アレルギーの既往、陽性・擬陽性金属元素の種類について検討した。

結果

1. パッチテスト陽性患者数の年次推移と5年ごとの陽性患者率

当院歯科でパッチテストを行った患者は、平成13年4月から平成18年3月の5年間で228名、平成18年4月から平成23年3月では301名であった。パッチテストに使用した試薬金属は、鳥居薬品株式会社の17種類と林純薬工業株式会社の硫化チタン溶液を10倍および100倍に希釈したものを用い、そのうち1つ以上の金属に陽性を示した患者は、前5年間では127名(55.2%)、後5年間では126名(40.2%)であった(図1)。

2. 5年ごとの陽性金属元素の変化

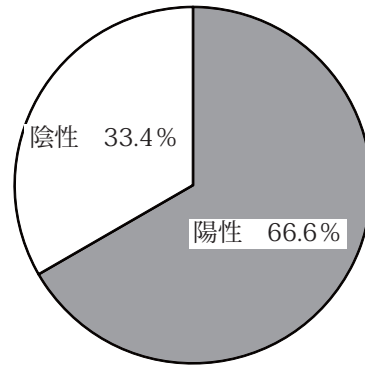
陽性率が高かった金属元素は、前5年ではニッケル、クロム、イリジウム、コバルトの順であったのに対して、後5年ではニッケル、パラジウム、クロム、イリジウムと変化がみられた。陽性率は、パラジウムが13.6%から16.6%と増加し、ニッケルが23.7%から18.9%に減少した。また、チタンの陽性率は0.9%から6.4%へ増加した(図2)。

3. 口腔扁平苔癬および掌蹠膿疱症症例における陽性率

口腔扁平苔癬患者に対して実施したパッチテストの陽性率は、66.6%で、陽性率の高い金属元素は、ニッケル38.9%、亜鉛22.2%、イリジウム22.2%の順であった(図3)。掌蹠膿疱症患者では、陽性率は、74.3%で、パラジウム23.3%、クロム23.3%、ニッケル20.0%の順で高かった(図4)。

4. インプラント体植立前症例におけるアレルギーの傾向  
インプラント治療を希望して当院を受診した患者

A 感作陽性率



B 各種金属の陽性率

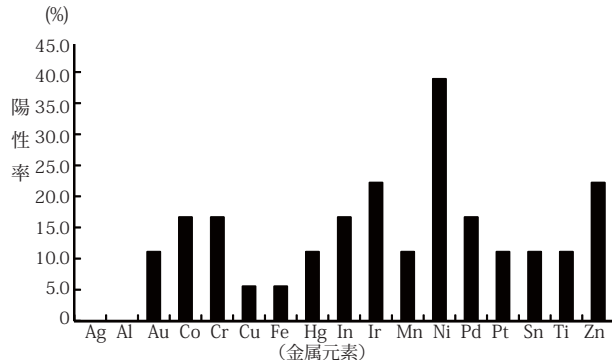
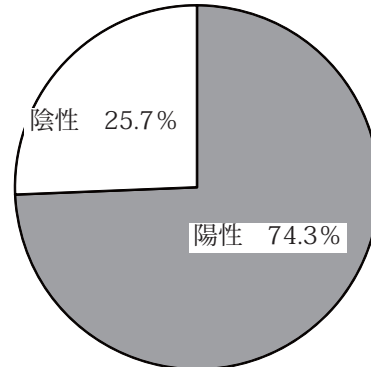


図3 口腔扁平苔癬患者における感作陽性率と各種金属の陽性率  
口腔扁平苔癬患者に対して実施したパッチテストでは、陽性率は66.6%、陽性金属の順位はニッケル(38.9%)、亜鉛(22.2%)、イリジウム(22.2%)であった。

A 感作陽性率



B 各種金属の陽性率

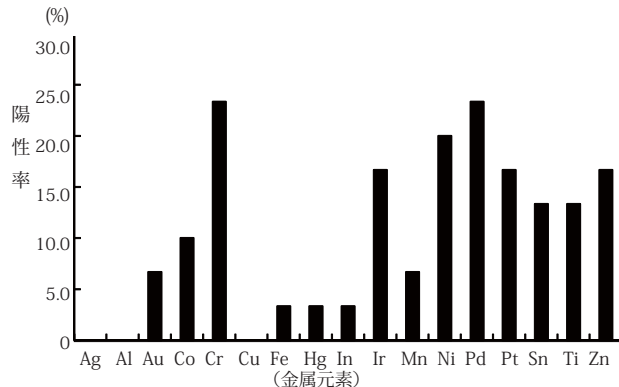


図4 掌蹠膿疱症患者における感作陽性率と各種金属の陽性率  
掌蹠膿疱症患者では、陽性率は74.3%、パラジウム(23.3%)、クロム(23.3%)、ニッケル(20.0%)の順で陽性率が高かった。

表 1 インプラント体植立前のアレルギーの既往とパッチテスト (PT) の結果

No.	年齢	性別	現病歴	その他のアレルギー	PT 陽性	PT 擬陽性
1	49	女	アトピー性皮膚炎、 花粉症	合金、薬、食物	Ni, Pd	—
2	51	女	湿疹	ネックレス	Au, Co, Cu, Hg Ni, Pd	Ti
3	76	女	乾癬	眼鏡、薬	Au, Hg, Pd	—
4	36	女	なし	ネックレス	Au, Ni, Pd, Ti	—
5	41	女	なし	ピアス	Ir	Mn, Pd, Sn, Zn
6	53	女	なし	ネックレス、食物	Ni	—
7	59	女	なし	ネックレス	—	Cr, Sn
8	61	女	なし	ネックレス	—	Cr, Hg
9	63	女	花粉症、気管支喘息、 高血圧症	なし	Pd, Pt	—
10	56	女	非定型抗酸菌症、 気管支喘息	なし	—	Co, Cr
11	77	男	前立腺肥大、 高血圧症	なし	—	Al, Au, Ir, Sn, Ti, Zn
12	59	女	なし	なし	Ni, 重合レジン	Cr, In
13	21	女	アトピー性皮膚炎 花粉症、気管支喘息	食物	—	—
14	42	女	花粉症、気管支喘息	食物	—	—
15	54	女	光線過敏症、 高血圧症	ネックレス、化粧品	—	—
16	67	女	光線過敏症、喘息	食物	—	—
17	67	男	全身性皮膚炎	眼鏡	—	—
18	59	女	なし	ピアス	—	—
19	61	男	なし	なし	—	—
20	64	男	なし	なし	—	—

インプラント体植立前にパッチテストを行った患者では、20 名中 12 名 (60%) がいずれかの金属元素に陽性あるいは擬陽性を示し、そのうち 4 名 (20%) は検査前に金属アレルギーの既往がなかった。チタン陽性者+擬陽性者が 3 名 (15%) 存在した。—: 反応なし

のうち、問診にて金属アレルギーの疑いがあると判断した患者あるいは検査を希望した患者 20 名に対して、インプラント体植立前にパッチテストを行った。男女比 1:4、平均年齢 55.8 歳。アトピー性皮膚炎や花粉症、食物や装飾品などに対するアレルギーの既往がある患者は 16 名 (80%) であった。パッチテストの結果では、20 名中 12 名 (60%) がいずれかの金属元素に陽性あるいは擬陽性を示し、そのうち 4 名 (20%) は検査前に金属アレルギーの既往がなかった。陽性を示した金属はパラジウム、ニッケル、金の順で高かった。また、チタン陽性者あるいは擬陽

性者が 3 名 (15%) 存在した (表 1)。

#### 考 察

アレルギー疾患の増加に伴い、日本では 1990 年頃から歯科用金属に対するアレルギーについても、扁平苔癬および掌蹠膿疱症、局所あるいは全身性の接触皮膚炎などとの関係が注目されるようになった。扁平苔癬は、皮膚の多発性丘疹や白色レース状の粘膜疹を生じる皮膚粘膜病変であるが、口腔粘膜に局限することも多い。病理組織学的には基底細胞層の水疱変性、上皮直下の結合組織への帯状の密な T リ



ンパ球浸潤とその結果による上皮の結合組織からの剥離が特徴である<sup>16)</sup>。臨床的には難治性口内炎や剥離性歯肉炎として口腔外科や歯周診療科へ紹介され、組織検査により診断が確定されるが、原因が特定できないことが多く、炎症が強い場合にはステロイド軟膏や含嗽により炎症を抑える対症療法を続けることになる。また、ごく稀ではあるが、扁平上皮癌が発生することもあり、継続的な経過観察が必要とされている<sup>17)</sup>。掌蹠膿疱症は、掌蹠に無菌性の膿疱を形成し、さらに膿疱は融合して、鱗屑・痂皮が付着する皮膚の疾患である。原因は不明とされているが、口蓋扁桃の慢性感染病巣や金属アレルギーとの関連が報告されている<sup>8)</sup>。接触皮膚炎には接触局所に起こる接触皮膚炎と、皮膚接触以外の経路で体内に侵入したアレルゲンが引き起こす全身性接触皮膚炎(Systemic contact dermatitis, SCD)がある。局所で生じる場合には、接触している部位に炎症が生じているため、視診で判断できる。金属アレルギーが原因で生じるSCDの場合は、経口的に摂取した金属や体内に入れられた金属からの溶出が考えられ、診断のためにはパッチテストなどの金属アレルギー検査を行う必要がある<sup>8)</sup>。

歯科用金属によるアレルギーが注目された1990年頃は、パッチテストでは水銀に対する陽性率が高く、水銀製剤(マーキュロクロムやチロメサルなど)や歯科では水銀を含むアマルガムによる感作の影響が考えられた<sup>9)</sup>。1989~1991年に全国的に行われたパッチテストによる感作陽性率の調査で、埴ら是有病者の塩化水銀の陽性率は19.3%、健常者で11.1%としている<sup>18)</sup>。その後、次第に水銀製剤やアマルガムは使われなくなっていった。今回の当院の結果では、水銀の陽性率は平成13年4月から18年3月までの5年間で13.6%であったが、18年4月から23年3月までの5年では3.4%まで減少していた。過去にはアマルガムを用いて治療を行っていた部分は、レジンで代替されるようになり、充填前のアマルガムを見たことがない歯科学生もいるほどである。今後、アマルガムが原因となる水銀に対するアレルギーは、さらに減少すると予測される。一方、アマルガム以外の修復金属材料としては、金銀パラジウム合金が主流であり、新たにチタン合金の使用頻度が増えた。金銀パラジウム合金の主成分としては、金、銀、パラジウム、銅、亜鉛などが挙げられる。全国調査

による有病者での陽性率は、金11.0%、銀0.1%、パラジウム12.4%、銅4.0%、亜鉛7.3%であった<sup>18)</sup>。当院の結果では前5年の陽性率は、金10.6%、銀0%、パラジウム13.6%、銅4.4%、亜鉛9.6%であったのに対し、後5年には金5.1%、銀1.0%、パラジウム16.6%、銅3.4%、亜鉛6.4%となっていた。検査した金属元素全体の陽性率が前5年の55.2%から後5年の40.2%へとやや減少していることにも関連して、それぞれの金属で陽性率に減少傾向がみられる中で、パラジウムは増加しており、パラジウムは歯科用金属の中で感作を起こしやすい金属と考えられる。また、感作しにくいとされる銀でも後5年で1.0%ではあるが陽性者が認められた。

ニッケル、クロムも水銀に次ぐアレルギー陽性率の高い金属元素とされていたが、今回の結果では、前5年ではニッケル23.7%、クロム6価18.4%であったのに対して、後5年ではニッケル18.9%、クロム6価3.0%と減少した。クロムには3価と6価があるが、歯科用では6価が関係していると言われている。装飾品や日用品の使用頻度が高い金属であるため、歯科以外での感作の機会の変化を考慮する必要があるが、陽性率の減少の要因として、歯科治療で鑄造冠にニッケルクロム合金を使用しなくなったことが影響している可能性も考えられる。

疾患との関連では、口腔扁平苔癬患者の66.6%および掌蹠膿疱症患者の74.3%がパッチテストに陽性を示し、当院における10年間の平均陽性率が46.8%であったのに比較していずれも高い値であった。金属元素別では口腔扁平苔癬患者の38.9%がニッケルに陽性であり、掌蹠膿疱症患者ではパラジウム、クロムともに23.3%、ニッケルに20.0%が陽性を示していた。本結果では口腔扁平苔癬と掌蹠膿疱症患者では陽性率の高いこと、さらに陽性率の高い金属元素の種類については同定できたが、疾患の発症原因となっているかは除去後の経過を併せた評価が必要であるため、これらの疾患との相関を明らかにできなかった。しかし、これらの患者のニッケル、パラジウムの陽性率は、総患者でみた陽性率のニッケル、パラジウムと比較して高く、これまでも指摘されているように、金属アレルギーが扁平苔癬や掌蹠膿疱症の主因あるいは誘因である可能性を支持する結果であった。

歯科治療において、チタンは鑄造体としてよりも

インプラント体として使用されることが多い。チタンは、原子番号 22 で比重 4.5 と軽く、比強度が高いことから飛行機や自動車などの工業部品をはじめ、装飾品、化粧品、日用品および医療材料として幅広く用いられている<sup>13)</sup>。一方で、前述したようにチタンも他の金属と同様に腐食する可能性を有している。当院の結果では、前 5 年で 0.9% であったチタンに対する陽性率は、後 5 年では 6.4%、約 7 倍に増えていた。インプラント体植立前患者 20 名に行ったパッチテストでは、チタンに反応した患者（陽性+擬陽性）は 3 名 (15%) 存在し、そのうち 1 名は陽性であったことから、インプラントの実施を中止している。Hallabらの報告では、股関節の置換術を行った患者のうち、予後の悪い患者では金属アレルギーの陽性率が 60% と関節が良好に機能している患者での 25% に比較して有意に高く、人工関節の不調と金属アレルギーとの関係を指摘している<sup>19)</sup>。さらに、チタンがアレルゲンとなって生じたと考えられる口腔インプラント由来のアレルギーの報告も増加していることから、チタンの使用についてもアレルギーの可能性を検討する必要がある。医療材料として用いる場合には、生体内に埋入され、容易に除去できない場合も少なくない。埋入後に感作される危険性を予知することはできないが、使用金属に対する感作の有無を予め検査することで、アレルギーの発症の可能性のある金属の使用を回避することはできる。歯科においてパッチテストを行うことは容易ではなく、理由として、検査時に生じる非特異的反応と陽性反応を見分けるには熟練が必要となることや、これまでの歯学教育で検査方法を十分に指導していないことなどが挙げられる。しかし、歯科単独で行うのではなく、医科（皮膚科）にパッチテストを依頼するなど、連携することによって、検査結果を得ることができる。その際には、チタンも含め、治療で用いる金属に含まれる元素を明示して検査を依頼する必要がある。インプラント体植立前の検査では 20 名中 12 名 (60%) がいずれかの金属元素に陽性あるいは擬陽性を示し、そのうち 4 名 (20%) は金属アレルギーの既往はなかったが、パッチテストで陽性反応が認められた。金属元素により感作されている患者に対して、陽性金属を歯科治療で用いることで、症状の発症や悪化をもたらすことが危惧される。従って、歯科での安全・安心な治療を保証するために、歯科医

師は、金属アレルギーの有無および陽性金属を確認したうえで、使用金属を決定することが必要である。

当院の平成 13 年から 23 年までの 10 年間の結果では、パッチテスト陽性の金属元素の種類には明らかに変化がみられ、現在、歯科治療では欠かせないパラジウムやチタンのアレルギーに対する新たな認識を持たなければならない。

## 結 論

本研究の結果から、パッチテストで陽性を示す金属元素には経時的な変化が認められた。以前に注目された水銀による感作は低下し、現在はパラジウムやチタンに対するアレルギーが増加する傾向にある。日常生活や歯科治療などで頻回に暴露されることにより、アレルギー発症のリスクが高まることが推測される。今後も、歯科用金属アレルギーの動向に注目するとともに、歯科用金属アレルギーが影響するとされる口腔扁平苔癬や掌蹠膿疱症と金属アレルギーとの関係を明らかにしていく予定である。

## 参考文献

- 1) 井上昌幸、松村光明、南 孝：補綴物と金属アレルギー、Dental Diamond、13-15、30-37、1998
- 2) 中山秀夫：金属アレルギーの発生機序、井上昌幸、中山秀夫編、歯科と金属アレルギー、22-27、第一版、デンタルダイヤモンド社、東京、1993。
- 3) 野村修一、橋本明彦：歯科金属アレルギーの臨床、Niigata Dent. J、34(1)：1-10、2004
- 4) 井上 孝、秦 暢宏、才藤純一、下野正基：インプラントと金属アレルギーの考察、日本歯科評論、689：101-110、2000
- 5) Siddiqi A, Payne AG, De Silva RK, Duncan WJ.: Titanium allergy: could it affect dental implant integration?, Clin Oral Implants Res. 22(7): 673-80, 2011
- 6) Egusa H, Ko N, Shimazu T, Yatani H.: Suspected association of an allergic reaction with titanium dental implants: a clinical report., J Prosthet Dent. 100(5): 344-347, 2008
- 7) 美島健二、齊藤一郎：免疫応答に関連した口腔病変：下野正基、高田 隆編、新口腔病理学、300-307、第一版、医歯薬出版、東京、2008
- 8) 栗原誠一：金属アレルギーによる皮膚粘膜疾患、井上昌幸、中山秀夫編、歯科と金属アレルギー、38-53、第一版、デンタルダイヤモンド社、東京、1993
- 9) 浜野英也、井上昌幸：歯科医療における金属、井上昌幸、中山秀夫編、歯科と金属アレルギー、76-85、第一版、デンタルダイヤモンド社、東京、1993
- 10) Smith DC, Lugowski S, McHugh A, Deporter D, Watson PA, Chipman M.: Systemic metal ion levels in dental implant patients. Int J Oral Maxillofacial Implants. 12: 828-834, 1997
- 11) Sykaras N, Iacopino AM, Marker VA, Triplett RG, Woody RD.: Implant materials, design, and surface topographies: their effect on osseointegration. Int J Oral Maxillofacial

- Implants. 15: 675-690, 2000
- 12) Frisken KW, Dandie GW, Lugowski S, Jordan G.: A study of titanium release into body organs following the insertion of single threaded screw implants into the mandibles of sheep. *Australian dental Journal*. 47: 214-217, 2002
  - 13) 長野博夫、松村昌信：防食対策のいまよくわかる：最新さびの基本と仕組み、60-79、第一版、秀和システム、東京、2010
  - 14) 藤井哲雄：金属腐食の原理と基礎、局部腐食の形態：目で見てわかる金属材料の腐食対策、13-82、第一版、日刊工業新聞社、東京、2009
  - 15) 榎本貢三：歯科用合金：西山 實、根本君也、長山克也監修、スタンダード歯科理工学、171-193、第三版、学建書院、東京、2007
  - 16) 朔 敬：口腔粘膜疾患：下野正基、高田 隆編、新口腔病理学、161-180、第一版、医歯薬出版、東京、2008
  - 17) 由良義明：口腔粘膜疾患：白砂兼光、古郷幹彦編、口腔外科学、163-182、第三版、医歯薬出版、東京、2011
  - 18) 埴 英郎、井上昌幸：感作陽性率について、井上昌幸、中山秀夫編、歯科と金属アレルギー、62-69、第一版、デンタルダイヤモンド社、東京、1993
  - 19) Hallb N, Merritt K, Lacobs JJ.: Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am*. 83: 428-436, 2001