

Table 4: Patch test results of ingredients of Re flap ointment

	Conc./veh.	48 hrs	72 hrs
Lysozyme chloride	5% pet.	-	-
Ethyl paraben	5% pet.	+	+
Methyl paraben	5% pet.	+	+
Propyl paraben	5% pet.	+	+
Polyoxyethylene cetylether	5% pet.	+	+
2-Octyldodecanol	30% pet.	-	+?
Others		-	-
pet.; petrolatum			(ICDRG)

Table 5: Patch test results of ingredients of Theradia pasta

	Conc./veh.	48 hrs	72 hrs
Rose oil	2% pet.	+	+
◇	1% pet.	+	+
Others		-	-
pet.; petrolatum			(ICDRG)

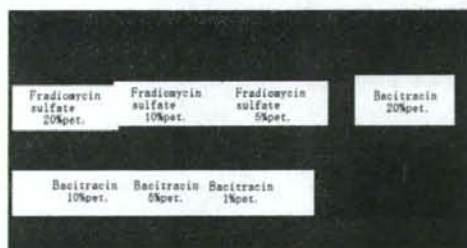


Fig. 3: Positive patch test reactions to fradiomycin sulfate at 20%, 10%, and 5% pet. and bacitracin at 20%, 10%, 5%, and 1% pet.

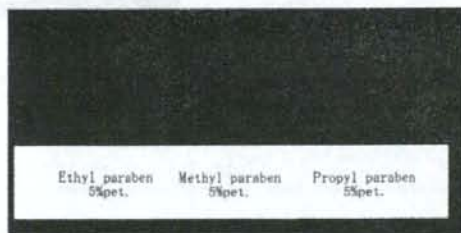


Fig. 4: Positive patch test reactions to parabens included in Re flap ointment

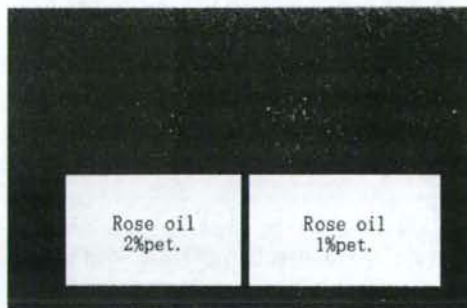


Fig. 5: Positive patch test reactions to rose oil at 2% and 1% pet., which is present in Theradia pasta

Tavadia³⁾は68%, Wilson⁴⁾は67%, Paramsothy⁵⁾は55%と報告している。

本例では当院で採用されている外用剤をすべてパッチテストしたところ、7種の外用剤に陽性であった。当初これらの陽性反応は共通成分あるいは交叉反応によるものと考えたが、使用歴のある外用剤3種について成分パッチテストを施行した結果、バラマイシン*軟膏では硫酸フラジオマイシン、バシトラシン、リフラップ*軟膏ではパラベン類およびPOE、テラジア*パスタではローズ油とそれぞれ別の成分に陽性反応を呈した。

硫酸フラジオマイシンは外用剤に汎用されている抗生物質で、皮膚疾患患者における硫酸フラジオマイシンのパッチテスト陽性率はSaap²⁾によると13%、Wilson⁴⁾によると19.8%と高く、わが国では日本接触皮膚炎学会(現:日本皮膚アレルギー)

ギー・接触皮膚炎学会) 研究班の報告では3.9~6.0%であった⁶⁻⁸⁾。

バシトラシンは枯草菌が産生する抗生物質で抗菌剤や市販の外用剤に使用されている。下腿潰瘍患者においては、バシトラシンも硫酸フラジオマイシンと同様に接触皮膚炎を生じる物質であると報告^{2,9)}され、Zakiら³⁾は下腿の静脈性潰瘍や合併症として湿疹のある85人の患者にパッチテストを施行したところ19人がバシトラシンに陽性であったと報告している。バシトラシンのパッチテスト陽性率について、Saapら²⁾は24%と報告しているが、バシトラシンによる接触皮膚炎はわが国では2例のみであった^{10,11)}。そのうち金ら¹¹⁾の症例においては硫酸フラジオマイシン、バシトラシンがともに陽性であった。

硫酸フラジオマイシンとバシトラシンは両者の化学構造に関連性がなく、交叉反応性は考えにくい、同時に感作されていることが多く¹²⁾、本例でも硫酸フラジオマイシンとバシトラシンに陽性であった(Table 3)。

パラベン抗菌、抗真菌作用を持ち、防腐剤として外用剤をはじめとする医薬品や食品、化粧品などに広く使用されている¹³⁾。本例ではパラベン類に感作されていたにもかかわらず、パッチテストで陰性であった外用剤の中にもパラベンを含有している製剤が6製剤あった。その理由としてパッチテスト陰性であった外用剤のパラベン含有濃度はいずれも0.05%以下であり、パラベン類のパッチテスト至適濃度(3%pet.)¹³⁾に比較すると低濃度であったためと考えた。

本例で成分パッチテスト陽性であったPOEはセタノールに酸化エチレンを付加した界面活性剤で、酸・アルカリに安定性を有し乳化力に優れていることから化粧品の原料、医薬外用剤の添加物、家庭用洗剤などに用いられる。調べ得た限り(医学中央雑誌1983-2007年, PubMed)ではPOEに感作された症例報告は認めなかった。本例におけるPOEの陽性反応がexcited skin syndromeであった可能性は否定できず、確認のための再パッチテストが必要であるが、患者の都合がつかず施行できていない。

最後にローズ油は香料であり、香水や近年のアロマテラピーの流行によりアロマオイルやアロマキャンドルの香料として接する機会が増えている。杉浦ら¹⁴⁾は1990年~1998年の間に化粧品皮膚炎を疑った患者1,480例を対象にしたパッチテストにおいて、ラベンダー油の陽性率は上昇したが、ローズ油につ

いては7例(0.4%)と低い陽性率で、変化を認めなかったと報告している。

本例は香料の使用経験も接触皮膚炎の既往もないことから、外用剤に含有されていたローズ油に感作されたと考えたが、日常生活においては頻用される物質であるため、接触皮膚炎を起こす危険性があることを注意するように指導していく必要がある。

本例はパッチテスト施行後に陰性であった外用剤で治療したところ、皮膚潰瘍の縮小と周囲の皮疹の軽快を認めたことから、外用剤による接触皮膚炎が今回の皮膚潰瘍の増悪因子の一つであったと考えた。

本例のように下腿皮膚潰瘍が再発性難治性である場合は多種の外用剤を長期にわたり表皮のない潰瘍面に使用することとなり、外用剤に感作されやすくなる。外用剤による接触皮膚炎を疑った場合にはパッチテストや成分パッチテストを積極的に行うことでアレルゲンを確認し、使用歴がなくても避けるべき外用剤を指導する必要がある。

文 献

- 1) Lim KS, Tang MB, Goon AT, et al : Contact sensitization in patients with chronic venous leg ulcers in Singapore. *Contact Dermatitis*, 56 : 94-99, 2007
- 2) Saap L, Fahim S, Arsenault E, et al : Contact sensitivity in patients with leg ulcerations : a North American study. *Arch Dermatol*, 140 : 1241-1246, 2004
- 3) Tavadia S, Bianchi J, Dawe RS, et al : Allergic contact dermatitis in venous leg ulcer patients. *Contact Dermatitis*, 48 : 261-265, 2003
- 4) Wilson CL, Cameron J, Powell SM, et al : High incidence of contact dermatitis in leg-ulcer patients-implications for management. *Clin Exp Dermatol*, 16 : 250-253, 1991
- 5) Paramsothy Y, Collins M, Smith AG : Contact dermatitis in patients with leg ulcers. The prevalence of late positive reactions and evidence against systemic ampliative allergy. *Contact Dermatitis*, 18 : 30-36, 1988
- 6) Sugiura M : Group Study with standard allergen series of the Japanese Society for Contact Dermatitis and gold sodium thiosulfate by patch testing in 1999. *J Environ Dermatol*, 9 : 105-115, 2002

- 7) Kurikawa Y : Group study of the optimum concentrations of ketoprofen, tiaprofenic acid, suprofen and oxybenzone for the photopatch testing, and the patch test results of the Japanese Standard Allergens and gold sodium thiosulfate in 2000, *J Environ Dermatol*, 9 : 39-46, 2002
- 8) Hizawa T : Group study of the patch testing concentrations of skin whitening agents and the results of patch testing with standard allergens of the Japanese Society for Contact Dermatitis in 2003, *J Environ Dermatol*, 12 : 137-142, 2005
- 9) Zaki I, Shall L, Dalziel KL : Bacitracin : a significant sensitizer in leg ulcer patients? *Contact Dermatitis*, 31 : 92-94, 1994
- 10) 金 梨花, 山田秀和, 手塚 正 : ドルマイコーチ軟膏による接触皮膚炎の1例, *皮膚*, 38 : 310-314, 1996
- 11) Sowa J, Tsuruta D, Kobayashi H, et al : Allergic contact dermatitis caused by colistin sulfate & bacitracin, *Contact Dermatitis*, 53 : 175-176, 2005
- 12) Rietschel RL, Fowler JF Jr : *Fisher's contact dermatitis*, 5thEd, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp.167-168, 2001
- 13) Rietschel RL, Fowler JF Jr : *Fisher's Contact Dermatitis*, 5thEd, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp.218-219, 2001
- 14) 杉浦真理子, 早川律子 : アロマテラピーと香料アレルギー, *MB Derma*, 46 : 29-32, 2001

A Case of Leg Ulcer Reacting with Various Topical Medicaments on Patch Testing

Kanao FURUTA¹⁾, Rina KAMEYAMA¹⁾, Kayoko SUZUKI¹⁾, Kayoko MATSUNAGA²⁾

¹⁾ *Department of Dermatology, Kariya Toyota General Hospital
5-15 Sumiyoshi-cho, Kariya, Aichi 448-8505, Japan*

²⁾ *Department of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine*

A 42-year-old Japanese male had suffered from an ulcer on his left leg since 1996. In September 2005, he noticed an itchy erythema around the ulcer. On patch testing of topical medicaments, he showed positive reactions to Baramycin ointment, Re flap ointment, Theradia pasta, and several medicaments. On further patch testing involving ingredients of these topical medicaments, he reacted positively to bacitracin 1% pet., fradiomycin sulfate 5% pet., parabens (ethyl, methyl, and propyl ; 5% pet.), polyoxyethylene cetyloether 5% pet., and rose oil 1% pet. The leg ulcer has improved since we began treating him using topical medicaments without these positive allergens.

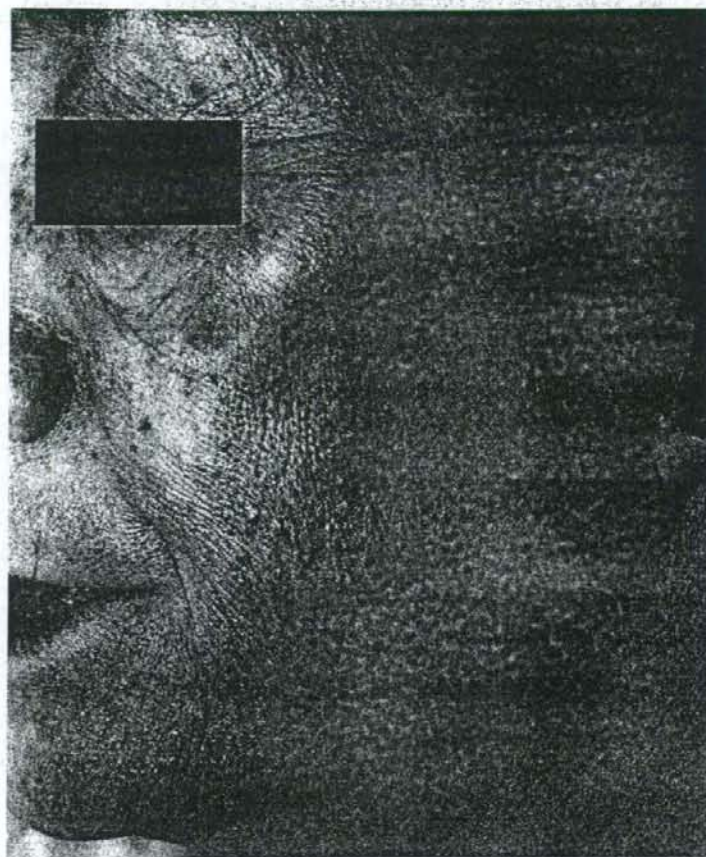
(*J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 2 (3): 167-172, 2008)

Key words : leg ulcer, contact dermatitis, bacitracin, paraben, rose oil

11

Part.1 頭頸部

頬部，顎部の網目状の色素沈着



QUESTION: 64歳，女性.

主 訴 顔面の色素沈着.

現 症 頬部と顎部に紫褐色の網目状の色素沈着.

現 病 歴 9年前よりクリームファンデーションを使用し，6年前より孫の送り迎えを開始したところ，頬部，顎部に色素沈着が出現した．2年経過しても改善しないため近医皮膚科を受診し，5%ハイドロキノン軟膏（成分：白色ワセリン，ハイドロキノン）が処方され，色素沈着部位に外用したところ，紅斑が出現し色素沈着が増悪した．

11 頬部、顎部の網目状の色素沈着

ANSWER

色素沈着性接触皮膚炎

(pigmented contact dermatitis, Riehl 黒皮症)



病理組織学的所見 (左頬部)

表皮基底膜に液状変性を、真皮浅層に多数のメラノファージ、リンパ球の浸潤、Civatte 小体を認める。ダイロン染色は陰性で、淡褐色の色素顆粒は認めない (×200, HE 染色)。

色素沈着性接触皮膚炎とは

接触皮膚炎をくり返したあとに紫褐色の汚い色素沈着が生じる疾患である。原因物質は Sudan I やイランイラン油、Naphthol AS などが多い¹⁾。本症例のようにハイドロキノンが原因となる例は報告が少ない。鑑別としてオクロノーシス、後天性真皮メラノサイトーシス、Addison 病があげられる。

検査

本症例では ACTH、コルチゾールに異常を認めず、その他の血液生化学的にも特記すべき異常はなかった。

パッチテスト

原因と考えられる物質を貼付する。本例は持参の 5% ハイドロキノンに 2+, クリームファンデーションに + を認めた (ICDRG 基準)。したがって同剤によるアレルギー性接触皮膚炎と診断した。さらに黒皮症の原因として報告の多い成分 20 種類を貼付したが陰性であった。

病理検査

病理組織学的所見は接触皮膚炎後の色素沈着像であり、後天性メラノサイトーシス、オクロノーシスは否定した。

診断

以上より持参クリームファンデーションおよび 5% ハイドロキノン軟膏によるアレルギー性色素沈着性接触皮膚炎と診断した。

治療

原因を除去する。黒皮症はメラミン顆粒が真皮に新着しているため治癒までに早くても 1 年を要する¹⁾。本症例は原因の除去とトラネキサム酸、ビタミン C 配合剤の内服やビタミン C のイオントフォーレーシス、IPL (intense pulsed light) 療法を行った。患者の満足が得られるほどに症状が改善するまで 3 年間を要した。

文献

- 1) 早川律子, 杉浦真理子: 最新皮膚科学大系 8, 中山書店, 東京, p.78, 2002

Key words

接触皮膚炎, 色素沈着, パッチテスト, Riehl 黒皮症

稲葉 弥寿子 Inaba, Yasuko

藤田保健衛生大学医学部皮膚科
〒470-1192 豊明市番掛町田楽ヶ窪 1-98
FAX: 0562-93-2198

秋田 浩孝 Akita, Hiroataka

藤田保健衛生大学医学部皮膚科

松永 佳世子 Matsunaga, Kayoko

藤田保健衛生大学医学部皮膚科

インプラント中の金属アレルギーによる 皮膚障害が疑われた10症例の検討

中川真実子¹⁾, 矢上 晶子^{1,2)}, 清水 善徳¹⁾
鷺見 康子¹⁾, 鈴木加余子³⁾, 松永佳世子¹⁾

要 旨

インプラントによる皮膚炎には腐食などの皮膚刺激と金属のアレルギー反応が推定される。しかし金属アレルギーの関与を皮膚テストによって確認した症例は少ない。インプラント挿入後に皮膚炎を生じた症例について金属アレルギーの関与を明らかにすることを目的に、1998年から8年間にインプラントが原因と疑われた皮膚炎症例についてのパッチテスト結果と症状との関連性について検討をした。

症例数は10例であった。そのうち5例が金属パッチテスト陽性であった。1例は創外固定器に含まれたニッケルに対するアレルギー反応により皮膚炎を惹起したが、ニッケルが含有される髄内釘は除去しなくても症状は消退した。他の1例はコバルトクロム合金に含まれるニッケルに陽性反応を認め、これを除去し治癒した。他の8例には金属アレルギーの関連性は認めなかった。

金属アレルギーが関与するインプラントによる皮膚炎症例は少数であった。

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 3 (1): 32-41, 2009)

キーワード：インプラント、金属アレルギー、パッチテスト、皮膚障害、皮膚炎

はじめに

インプラントとは、人体の器官や組織が欠損あるいは障害を生じた際に、その補綴、修復のために体内に埋入される材料をいい、歯科用インプラントや整形外科用インプラントなどがある¹⁾。岡田ら²⁾はインプラントによる金属アレルギーの診断基準について①手術前に蕁麻疹など、アレルギー反応を起こしやすい既往がない、②皮膚症状が長く続き、通常の治療で治りにくい、③金属除去後、すみやかに症状が消退する、④金属成分のあるものに対してパッチテストの結果が陽性である、⑤末梢血に好酸球増多のみられることがある、との5項目を挙げている。以上の5項目すべての診断基準をみたした症例の報告は少ない³⁻⁵⁾。

今回はインプラント挿入後に皮膚炎を生じた症例

において、金属アレルギーの関与を検討することを研究の目的とした。

対象と方法

対 象：1998年1月～2005年12月の8年間に藤田保健衛生大学病院皮膚科外来を受診し、インプラントが原因で皮膚炎を呈し、パッチテストを施行した症例を抽出した。調査対象であるインプラントの種類は、人工膝関節、人工股関節、人工骨頭、ベースメーカー、髄内釘、漏斗胸のバーとした。ただし今回は歯科用のインプラントは除外とした。

方 法：日本接触皮膚炎学会標準アレルギーシリーズ、鳥居薬品工業パッチテスト試薬金属、Florab patch test allergen (HERMAL社)、当科作製の金属試薬 (Table 1) を Finn Chamber (Epitest Ltd. Oy, Tuusula Finland) と Scanpor

¹⁾ 藤田保健衛生大学医学部皮膚科

〒470-1101 愛知県豊明市番掛町田楽ヶ窪1-98

²⁾ 国立成育医療センター研究所免疫アレルギー研究部

³⁾ 刈谷豊田総合病院

連絡先：中川真実子

掲載決定日：2008年8月8日

Table 1: Metal allergens at our clinic

	Score	Conc./Veh.
iron (II) chloride	Torii	2% aq
tin (II) chloride	Torii	1% aq
iridium tetrachloride	Torii	1% aq
indium trichloride	Torii	1% aq
aluminium chloride	Torii	2% aq
palladium chloride	Torii	1% aq
hexachloro platinum (IV)	Torii	0.5% aq
copper (II) sulfate	Torii	1% aq
mercury (II) chloride	Torii	0.05% aq
zinc chloride	Torii	0.5% pet
manganese (II) chloride	Torii	0.5% pet
gold sodium thiosulfate	TROLAB	0.25% pet
potassium dichromate	Torii	0.5% pet
cobalt chloride	TROLAB	1% pet
nickel sulfate	TROLAB	2.5% pet
lead (II) chloride	Our clinic	2% pet
ammonium tetrachloroplatinate	TROLAB	0.25% pet
silver bromide	Torii	2% pet
titanium powder	Our clinic	20% pet

Conc.; concentration, Veh.; vehicles

Tape (NORGESPLASTER A/S, OSLO, Norway) を用いてパッチテストを行った。いずれも背部に48時間貼布した。判定は国際接触皮膚炎学会 (International Contact Dermatitis Research Group: ICDRG) 基準に基づいて、48時間後と72時間後、1週間後に行った。72時間後判定でICDRG基準+以上を示したものを陽性例とした。施行した時期は1998年1月から2005年12月であった。

結 果

患者背景: 症例数は男性3例、女性7例の合計10例であった。年齢は4歳~78歳までであった。インプラント挿入する原因になった疾患は骨形成不全1例、変形性股関節症2例、大腿骨頭壊死2例、中足骨骨折1例、拘束型心筋症1例、洞不全症候群1例、漏斗胸1例、関節リウマチ1例であった。

原因として疑われたインプラントの種類は創外固定器1例、ビス1例、ペースメーカー2例、人工股関節1例、人工骨頭2例、ワイヤー1例、人工膝関節1例、漏斗胸のバー1例であった。

パッチテスト結果: パッチテストで金属アレルギーに陽性反応がみられたのは10例中5例であった。そのうちインプラントとパッチテストの結果と経過が一致したのは症例1と症例2のみで、症例1はコ

バルトクロム合金のスクリューでニッケルが含まれており、パッチテストでニッケルに陽性であった。症例2は骨形成不全症でニッケルが含まれる創外固定器を使用し、挿入部位に一致して皮疹を認めパッチテストでニッケルに陽性反応を認めた。症例3から症例5までの3例は金属パッチテストに陽性反応を認めたが、インプラントの組成金属と一致しなかった症例であった。残りの5例はインプラントによる皮膚炎を疑ったが金属のパッチテストは陰性であった (Table 2)。

以下に金属アレルギーとの関連性が確認できた2症例を提示する。

症 例

症例1: 46歳、女性。

主 訴: 右大腿部の皮疹。

既往歴: 眼鏡フレーム、アクセサリによる接触皮膚炎。

現病歴: 変形性股関節症で当院整形外科にて臼蓋回転骨切術を施行された。手術1年後に手術部位が発赤しているのに気づき、整形外科より金属アレルギーの疑いで当科を紹介され受診した。

初診時現症: インプラントが挿入されている右大腿に軽度の自覚症状のない発赤を認めた (Fig. 1)。

パッチテスト結果: Nickel sulfate 2.5% pet.,

Table 2: Summary of 10 cases suspected of skin disorders due to allergic reaction to metallic implants

No	Age/Gender	Causative disorder	Implant	Metal material	Symptom	Symptomatic period	Patch test-positive allergens
1	46/female	hip osteoarthritis	screw	Co-Cr alloy	erythema	1M	Ni, Pd, Pt
2	18/female	osteogenesis imperfecta	external, fixator, wire	stainless steel, Ti alloy	erythema, papule	1M	Co, Ni, Hg
3	73/female	avascular necrosis of the femoral head	prosthetic hip	Ti alloy	erythema	7D	Co
4	35/female	avascular necrosis of the femoral head	artificial head	Co-Cr alloy, Ti alloy	erythema, itching	1D	Ni, Au
5	70/female	hip osteoarthritis	artificial head	Ti alloy	itching	3D	Cr
6	48/male	restrictive cardiomyopathy	pacemaker	Ti alloy	erythema	5D	none
7	32/male	fractured metatarsal	wire	unknown	erythema	2Y	none
8	78/female	sick sinus syndrome	pacemaker	Ti alloy	erythema	12D	none
9	4/male	funnel chest	plate	stainless steel	pain	49D	none
10	77/female	rheumatoid arthritis	knee prosthesis	Co-Cr alloy	erythema	40D	none

M; month, D; day, Y; year

Co; cobalt, Ni; nickel, Hg; mercury, Pd; palladium, Pt; platinum, Au; gold, Cr; chromium, Ti titanium



Fig. 1: Clinical findings in patient 1. Slight erythema were observed on the right femur.

palladium chloride 1% aqueous solution (aq.), platinumous chloride 0.5% aq. に陽性反応を認めた (Table 3)。

経過：初診から1ヵ月後に抜釘術が施行され、皮膚症状は軽快した。患者に使用されていたインプラントはコバルトクロム合金であったが、ニッケルも1%含有されており、ニッケルによって金属アレルギー反応を起こし、皮膚炎を生じたと考えた。

Table 3: Patch test results (Case 1)

	Conc./Veh.	D2	D3	D7
Nickel sulfate	2.5% pet	+	+	+
Palladium chloride	1% aq	+	+	+
Platinum chloride	0.5% aq	+?	+?	+?

(ICDRG recommendations)

Conc.: concentration, Veh.: vehicles, pet; petrolatum, aq; aqueous solution

症例2：18歳，女性。

主訴：右下腿の皮疹。

既往歴：骨形成不全。

現病歴：患者は骨形成不全で小児期より近医通院中であった。初診受診時2ヵ月前に創外固定器を使用したところ、1ヵ月前より患側下腿に痒みを伴う皮疹が出現し、治療しないため精査目的で当科紹介され受診した。

初診時現症：右下腿前面（創外固定部位）に激しい痒みと浸出液伴う紅斑と漿液性丘疹を認める。他に四肢に紅色丘疹を認めた (Fig. 2)。

パッチテスト結果：現症より創外固定器による接触皮膚炎を疑いパッチテストを施行した。Cobalt chloride 1% petrolatum (pet.) nickel sulfate 2.5% pet., ammoniated mercuric chloride 0.25% pet., dithiocarbamate mix 2% pet., thimerosal 0.1% pet. に陽性反応を認めた (Table 4)。



Fig. 2: Clinical findings in patient 2. Erythema and papules were observed on the right leg.

Table 4: patch test results (Case 2)

	Conc./Veh.	D2	D3	D7
Ammoniated mercuric chloride	1% pet	++	++	+
Cobalt chloride	1% pet	+	+	+
Nickel sulfate	2.5% pet	++	++	+
Dithiocarbamate mix	2% pet	+	+	+
Thimerosal	0.1% pet	+	++	+

(ICDRG recommendations)

Conc.: concentration, Veh.:vehicles, pet: petrolatum

Table 5: metal components of the orthopedic implant (Case 2) (%)

Half-pin external fixator		External fixator		Intramedullary wire	
Component		Component		Component	
N	0 ~ 0.05%	Ni	12.00 ~ 14.00%	Ni	10.00 ~ 14.00%
C	0 ~ 0.08	C	≤ 0.030	C	≤ 0.08
H	0 ~ 0.015	Mn	≤ 2.00	Si	≤ 1.00
Fe	0 ~ 0.2	P	≤ 0.025	Mn	≤ 2.00
O	0 ~ 0.2	S	≤ 0.10	P	≤ 0.045
Al	5.5 ~ 6.75	Si	≤ 0.75	S	≤ 0.030
V	3.5 ~ 4.5	Cr	17.00 ~ 19.00	Cr	16.00 ~ 18.00
Ti	balance	Mo	2.00 ~ 3.00	Mo	2.00 ~ 3.00
		N	≤ 0.10	Fe	balance
		Cu	≤ 0.50		
		Fe	balance		

N: nitrogen, C: carbon, H: hydrogen, Fe: ferrous, O: oxygen, Al: aluminum, V: vanadium, Ni: nickel, Mn: manganese, P: phosphorus, S: sulfur, Si: silicon, Cr: chromium, Mo: molybdenum, Cu: copper

経過: 当科受診前に創外固定器を抜去されており、当科受診後ステロイド外用薬を塗布し、抗アレルギー薬を内服して皮疹は創外固定器を抜去してから1週間で治癒した。使用されていた創外固定器はステンレス製でニッケルが創外固定器には12~14%は含有されていた (Table 5)。髄内ワイヤーにもニッケルが10~14%含有されていたが、そのまま抜去せずに症状の出現は認めなかった。以上より本症例は創外固定器に含まれるニッケルによるアレ

ルギー性接触皮膚炎と診断した。ニッケル以外にパッチテスト陽性であった ammoniated mercuric chloride, dithiocarbamate mix, thimerosal はインプラントによる皮膚炎には関係がないと考えた。

考 察

1. 症例1および2についての考察

症例1のスクリューは寛骨に挿入されているため、表皮に近い位置にあり、抗原であるニッケルが

Table 6: The composition of metal materials (%)

Material	C	Si	P	S	Mn	Cr	Ni	Mo	W	Co	Fe
Stainless steel	< 0.03	< 0.045	< 0.03	< 1.0	< 2.00	16.00~ 18.00	12.0~ 15.0	2.0~ 3.0	-	-	Balance
Co-Cr alloy (casting)	< 0.35	< 1.0	-	-	< 1.0	27.00~ 30.00	< 1.0	5.0~ 7.0	-	Balance	< 0.75
Co-Cr alloy (processing)	0.05~ 0.15	< 0.4	< 0.04	< 0.03	1.0~ 2.0	19.00~ 21.00	9.0~ 11.0	-	14.0~ 16.0	Balance	< 3.0
	Nb	Ta	Al	V	Fe	O	N	H	C	Ti	
Ti-6Al-4V	-	-	5.5~ 6.75	3.5~ 4.5	< 0.3	< 0.2	< 0.05	< 0.015	< 0.08	Balance	
Ti-Al-7Nb	6.5~ 7.5	< 0.5	5.5~ 6.5	-	< 0.25	< 0.2	< 0.05	< 0.009	< 0.08	Balance	

C: carbon, Si: silicon, P: phosphorus, S: sulfur, Mn: manganese, Cr: chromium, Ni: nickel, Mo: molybdenum, W: tungsten, Co: cobalt, Fe: ferrous, Nb: niobium, Ta: tantalum, Al: aluminum, V: vanadium, O: oxygen, N: nitrogen, H: hydrogen, Ti: titanium

溶出し表皮もしくは真皮に到達したと考えられる。

これまでの報告例で原因となったインプラントは人工骨頭、プレート、スクリュー、ペースメーカーなどであり、その多くは脛骨、大腿骨、胸部など比較的表皮に近い部位に挿入されていた。以上のことからインプラントと表皮とが近い位置関係が皮膚炎の発症に関与すると考えた。

症例2は創外固定器を挿入し、金属アレルギー反応を起こし、皮膚炎を生じた。しかし髄内ワイヤーにもニッケルが含有されていたが、抜去しなくても症状の出現はなかった。

症例2の創外固定器は表皮に金属が接しているため金属イオンがハプテンとして表皮内のタンパク質と結合して完全抗原となり、表皮内のランゲルハンス細胞や真皮内のマクロファージがT細胞に抗原提示をした結果、湿疹反応を発症したと考えられる。創外固定器を除去した後もパッチテストで陽性であったニッケルが含まれる髄内ワイヤーが埋入されていたが症状は出現しなかった。その理由として髄内の中では皮膚反応をおこすだけのニッケルが溶出しなかったためと推測した。症例2はインプラントによる皮膚炎の範疇には入らない症例であるが、表皮に接触した金属では皮膚症状を示し、体内に埋入された金属では皮膚炎を起こさない点で興味深い症例のため提示した。

2. インプラントの種類について

近年インプラントには種々の金属材料が使用されている。金属は純金属よりも合金で使用されることが多く、溶融点の低下、強度の増大、耐食性の向上

の効果がある。おもに使用されている金属材料にはステンレス鋼、コバルトクロム合金、チタン合金がある。その他ステントを造影する際のマーカーに使用する金、塞栓コイルに使用する白金、歯科用の金合金、銀合金がある。おもな合金の代表的な金属組成をTable 6に示す¹⁴⁾。

3. わが国における既報告例について

インプラントが原因の皮膚炎の既報告例は33例であり、金属の組成とパッチテストが一致した症例は全部で15例であった³⁻¹²⁾。そのうち全症例でインプラントを抜去されており症状は軽快している。

報告されているインプラントの種類はプレート、スクリュー、人工骨頭、ペースメーカー、創外固定器があった。脛骨、大腿部、胸部など皮膚表面に近い部位に挿入されている症例が多かった。またインプラントの金属の種類はステンレスの症例が多く、つづいてチタン合金、コバルトクロム合金だった。パッチテストが陽性であったものはニッケル、クロム、コバルトが多かった (Table 7)。

4. 藤田保健衛生大学病院でのインプラント挿入症例数と金属アレルギーの陽性症例数について

藤田保健衛生大学病院は1505床の最大規模病院であり、平成16年度実績では循環器領域では心臓カテーテル検査は1,600件、ステント257件、ペースメーカー植え込み術59件、植え込み型徐細動器植え込み術10件、整形外科領域では人工股関節置換術88件、人工膝関節置換術42件、人工骨頭置換術32件と多数の手術が施行されているが、今回われわれが把握している皮膚科的症例は過去8年間で

Table 7: previous reports of implant dermatitis

Author	Year	Age/Gender	Causative disorder	Implant	Metal material	Symptom	Patch test showing positive reactions
Tanikawa	1989	38/M	crus fracture	screw	stainless steel	erythema, papule, erosion	Cr
Mochizuki	1986	36/M	tibia fracture	plate, screw	Ni, Cr, Mn, Fe, Mo, Si, C, Co	erythema, vesicle, erosion	Mn, Zn
Mochizuki	1990	44/M	crus fracture	plate	C, Si, Mn, P, Ni, Cr, Mo, Cu, Fe	erythema	Cu, Cr, Co, Cd, Zn
Mochida	1993	45/M	tibia fracture	plate, screw	Ni, Cr, Mo, Mn, Si, P, C, S, Fe	vesicle	Hg, Ni, Thimerosal
Ishii	1994	59/M	ventricular septal defect	wire	Ni, Cr, Mn, Mo, Fe, Cu	erythema, gulanulation, fistula	Ni, Pd
Tsun	1995	56/M	tibia fracture	stainless steel	Cr, Ni, Mo, Fe, S, P	eczema	Ni, Cr, Mn, Zn
Hayashi	1996	74/F	osteoarthritis	splint	C, Si, Mn, P, S, Ni, C, Mo, Fe	eczema	Ni, Cr, Co
Matsuki	1997	73/F	olecranon fracture	screw	Al, C, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, N, Nb, Ni, P, S, Si, Ti, V	vesicle	Ni, Zn, Cr, Pt
Hayashi	1999	68/F	myocardial infarction	wire	Cr, Ni, Mo, Fe, S, P	erythema	Ni, Co
Shimabama	1999	81/F	femoral head fracture	femoral head prosthesis	Co, Cr, Ni, Fe, Al, Ti	erythema	Cr
Yamaashita	1997	82/F	femoral head fracture	femoral head prosthesis	Cr, Mo, Ni, Fe, C, Si, Mn, Co, Al, V, O, N, H, Ti	itching	Co
Hashimoto	2000	44/F	tibia fracture	plate, wire	Ni, Cr, Mn, Fe, Si, C, P, S, Mo	erythema, eczema	Ni, Co
Saito	2002	18/M	pectus excavatum	pectus bar	Cr, Cu, Ni, Fe, Mn	pain	Co, Pd
Akaki	2002	83/M	sick sinus syndrome	pacemaker	Ti	erythema	Ti
Mimeda	2006	58/M	tibia fracture	plate	stainless steel	erythema, swelling	Ni, Co, Cu

Ni: nickel, Cr: chromium, Mn: manganese, Fe: ferrous, Mo: molybdenum, Si: silicon, C: carbon, Co: cobalt, Cu: copper, P: phosphorus, S: sulfur, Al: aluminum, N: nitrogen, Nb: niobium, Ti: titanium, V: vanadium, O: oxygen, H: hydrogen, Ni: nickel, P: platinum, Pd: palladium, Pt: platinum, Pd: palladium

10例であり、手術件数に比較して皮膚障害例の症例数は少数であった。

一方、金属アレルギーは皮膚科診療のなかでは数多く遭遇する。鶴田¹⁹⁾の報告によると1994年から2000年までの7年間に当科で施行した1302例の日本接触皮膚炎学会標準アレルギーシリーズの25種とgold sodium thiosulfateのパッチテストの結果、陽性率の高かった上位10位内に金属アレルギーが7種も含まれ、陽性頻度が高い結果であった。各金属のパッチテストの陽性率はcobalt chloride (16.0%), nickel sulfate (12.6%), gold sodium thiosulfate (10.9%), potassium dichromate (9.9%)と報告している。これらの結果は金属アレルギーの陽性率に対して、インプラントによる金属アレルギーが原因で皮膚障害をきたした症例が少ないことを示している。そこでインプラントによる金属アレルギーの症例数が少ないこと、体内に埋植されたインプラントでは症状が出現しない原因について考察した。

症例数が少ないことについての考察

1. 金属のイオン化

インプラントは生体内に挿入されると構成金属が一部イオン化される。そのイオン化した金属がアレルギー反応を引き起こすとされている¹⁷⁾。これは金属のイオン化傾向は金属単体が水や酸に反応し、陽イオン化される傾向があることに由来しており、金属の種類によってイオン化傾向が異なることが知られている²⁰⁾。金属アレルギーを起こしやすいニッケル、コバルト、クロムはイオン化傾向が大きい、金属アレルギーを起こしにくいチタンはイオン化傾向が小さい。われわれは、インプラントの場合、埋入した近辺の組織の水分や酸の状態が感染などの条件により変化し、金属のイオン化が異なると考えた。Hallabら²¹⁾はインプラント自体に不具合がある場合とない場合では金属アレルギーの有病率に差があることを述べており、インプラントの緩みや不具合が障害例に関連していることを示唆している。

したがって、金属に感作されていても、インプラントの埋入されている条件により、皮膚症状を呈さない症例も存在すると考えられる。今回の検討において、パッチテストが陽性であってもインプラントを除去せずに症状の改善を認めた症例2については、上記のような金属のイオン化の有無やインプラント自体の条件をその理由として考えた。

2. インプラントと表皮との関係

症例2の創外固定器の症例は、金属アレルギーと症状、および除去により軽快するという経過が一致するが、体内に埋入した髓内釘は金属アレルギーがあるにもかかわらず、皮膚症状を生じないという結果であった。創外固定器は直接金属アレルギーが表皮に接触し感作され、ハプテンが表皮細胞の膜蛋白と結合物を作って、接触アレルギーの抗原として働くと考えられる。一方体内に埋入するインプラントの場合は表皮を介さない埋入した状態にあり金属イオンが溶出して表皮に到達することが困難な状況が、皮膚に症状を呈してこない理由と推察している。

3. 金属アレルギー以外の原因

現病歴や臨床像よりインプラントによる金属アレルギーが原因と疑われたが金属との関連が否定された症例では、手術後に使用される抗生剤の薬疹、および術後の感染症による皮膚症状や、インプラントの腐食や磨耗、緩みによる刺激反応による皮膚炎の可能性が考えられた。

4. 金属パッチテスト試料

ニッケル、コバルト、クロム、水銀、金など、金属の種類によってはパッチテスト試料が決定されているが、近年多用されているチタンに関してはアレルギーをパッチテストなどで証明した症例はきわめて少ない。

今回の調査期間において、当科ではパッチテストをする際には、全例にチタン粉末を20%ワセリンに希釈したものを、またチタン合金を埋入していた4例にチタン合金(Ti-6Al-4V)の金属プレートを直接皮膚に貼布した。しかしいずれにもパッチテスト陽性を認めず、また4例ともチタン粉末とチタン合金には陰性であり、チタン合金を挿入したままで症状は改善している。そのためチタンアレルギーを有しなかった可能性が強く正しくパッチテストを施行できているかは評価できない。

Petersら²²⁾は41歳男性でペースメーカーを挿入後、痒み発赤、腫脹を生じ、4回ペースメーカーを挿入しなおした。チタンの薄いプレートに人工汗を加えて貼布したところ陽性反応を認めたと報告している。またFreemanら²³⁾は、40歳女性で先天性心ブロックのためペースメーカーを挿入した後、紅斑、びらんをペースメーカー挿入部に認めた症例を報告している。10%と50%酸化チタンをパラフィンで調合したものを貼布したところ、陽性反応を認めたと報告している。

一方Brunら²⁴⁾はチタン製のペースメーカーを挿

入された2症例で挿入部位に皮膚炎を発症し、金属アレルギーを疑いパッチテストを施行し、チタンには陰性であった症例を報告している。その中で、著者はチタンはまだ有用なテスト方法がないと述べている。

Yamauchiら²⁰は、86歳の男性でペースメーカー挿入した後2ヵ月で紅斑が生じ、その後貨幣状の湿疹になった症例を報告している。ペースメーカーはチタン製で、パッチテスト試薬金属(鳥居薬品)とペースメーカー製品サンプルのパッチテストには陰性であったが、チタンを1ヵ月間浸漬した患者血清を皮内反応したところ陽性所見を認め、またリンパ球刺激試験には陽性であったと報告しており、これらの方法はパッチテスト以外でチタンアレルギーを診断する方法として有用である可能性を示唆している。

Basketterら²⁶は10%乳酸アンモニウムチタン含有の発汗抑制剤に皮膚炎を起こした患者に10%の乳酸アンモニウムチタンが調査された製品のパッチテストを行ったところ陽性を示したが、チタンが含有していない製品の基材には陰性を示したと報告している。一方Freeman²⁹らは酸化チタンを10%と50%のパラフィンに調剤してパッチテストを行い陽性反応を認めたと報告しているが、この症例では酸化チタン10%petをパッチテストしているが陰性だったと報告している。症例数は十分ではないため現段階ではまだチタンのパッチテストの試料はまだ国際的にも確定していないといえる。

今後チタンアレルギーのパッチテスト試料を決定するためには、酸化チタンの至適濃度の決定や、乳酸アンモニウムチタンの追加貼布、チタンプレートにさらに密閉したものを貼布していく必要がある。また硫酸チタンや塩化チタンのパッチテストの検討もされている²⁷が詳しい内容が確認できないため今後の検討を必要とする。

近年高齢人口の増加とともにインプラントの市場が拡大されている。インプラントが多用されるなかで、皮膚炎の発症を防ぐには、インプラントの安全性の確立や評価を行い、皮膚炎の少ないインプラントを開発していく必要がある。そのためにも皮膚障害例を収集することにより、皮膚炎をきたす機序や原因を究明する必要があると考える。そして、その評価方法としての皮膚テスト、特に安全性、簡便性に優れるパッチテストの方法の確立が必要である。

本研究は平成17年度・18年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業)医療機器・医用材料の安全評価手法開発に関する研究(H17・医薬-24)の分担研究として行った。

また第36回日本皮膚アレルギー学会総会・第31回日本接触皮膚炎学会総会合同学術大会において報告した。

文 献

- 1) 後藤 稔: 体内埋植, 医学最新大辞典 第1版, 医歯薬出版株式会社, 東京, pp.887, 1987
- 2) 岡田恭司, 荒井三千雄, 水谷羊一他: 骨接合用金属によるアレルギー症状を呈した脛骨骨折例, 整形外科, 36: 551-556, 1985
- 3) 望月恵子, 始関玲子, 山田万里子他: 骨接合部金属による接触皮膚炎, 皮膚, 32: 91-95, 1990
- 4) 望月恵子, 本田まりこ, 新村真人他: 骨接合用金属による接触皮膚炎, 皮膚病診療, 8: 751-754, 1986
- 5) Hayashi S, Dekio S, Honda S, et al: Contact dermatitis from a metallic splint, Environ Dermatol, 32: 33-36, 1996
- 6) 持田和伸, 久 智行, 田端正子他: 骨接合部位金属によると考えられた汗疱様皮膚疹の1例, 皮膚, 35: 291-296, 1993
- 7) 松本 昇: 術直後より金属アレルギーが発現した肘頭骨折の1例, 東北整災起要, 41: 225-228, 1997
- 8) Hayashi K, Kaneko H, Kawachi S, et al: Allergic contact dermatitis and osteomyelitis due to sternal stainless steel wire, Contact Dermatitis, 41: 115-116, 1999
- 9) Hashimoto R, Hayakawa R, Kato Y, et al: A case of contact dermatitis due to nickel in an orthopedic implant, Environ Dermatol, 7: 164-168, 2000
- 10) 齋藤ちひろ, 山田 敦, 真田武彦他: Pectus barを用いた漏斗胸手術後にアレルギー反応による胸膜炎を合併した1症例, 日形会誌, 22: 520-524, 2002
- 11) Ishi A, Nakayama H: A case of nickel dermatitis due to metal implant, Environ Dermatol, 1: 123-127, 1994
- 12) Tan M, Suzuki H: Usefulness of titanium implants for systemic contact dermatitis due to orthopaedic prostheses, Contact Dermatitis, 33: 202, 1995
- 13) 山下康生, 細井 哲, 山田総平他: 人工骨頭置換術後金属アレルギー症状を呈した1例, 整形外科, 48: 1485-1488, 1997

- 14) Akaki T, Dekio S : Pacemaker dermatitis : Report of a case, *Environ Dermatol*, 9 : 153-157, 2002
- 15) 峯田光能, 稲苗代敬, 羽鳥正仁他 : 骨接合用プレートによる金属アレルギーの1例, *整・災外*, 49 : 401-404, 2006
- 16) 高濱智明, 中村 茂, 木村理夫他 : 人工骨頭置換術後に金属アレルギーによる皮膚炎を生じた1例, *関東整災誌*, 30 : 105-108, 1999
- 17) 谷川英子, 井料香代子, 中野俊二他 : 骨接合用金属によると考えられる接触皮膚炎, *皮膚*, 31 : 257-262, 1989
- 18) 塙 隆夫, 米山隆之 : どんな材料が使用されているか - 金属バイオマテリアルの種類と性質 -, *金属バイオマテリアル1版*, 株式会社コロナ, 東京, pp.31-46, 2007
- 19) 鶴田京子, 松永佳世子 : 男女の金属接触皮膚炎, *Visual Dermatol*, 5 : 704-708, 2006
- 20) 卜部吉庸 : 金属のイオン化傾向, *化学I・IIの新研究*, 2, 8, 三省堂, 東京, pp.298, 2006
- 21) Hallab N, Merritt K, Jacobs J : Metal Sensitivity in Patient with Orthopaedic Implants, 83 : 428-436, 2001
- 22) Peter M, Schroeter A, Hale H, et al : Pacemaker contact sensitivity, *Contact Dermatitis*, 11 : 214-218, 1984
- 23) Freeman S : Allergic contact dermatitis to titanium in a pacemaker, *Contact Dermatitis*, 55 (Suppl. 1) : 40, 2006
- 24) Brun R, Hunziker N : Pacemaker dermatitis, *Contact Dermatitis*, 6 : 212-213, 1980
- 25) Yamauchi R, Morita A, Tsuji T : Pacemaker dermatitis from titanium, *Contact Dermatitis*, 42 : 52-53, 2000
- 26) Basketter D, Whittle E, Monk B : Possible allergyto complex titanium salt, *Contact Dermatitis*, 42 : 310-311, 2000
- 27) Okamura T, Morimoto M, Fukushima D, et al : A skin patch test for the diagnosis of titanium allergy, *J Dent Res*, 78 : 1135, 1999

Study of 10 Cases Suspected of Skin Disorders Due to Allergic Reaction to Metallic Implants

Mamiko NAKAGAWA¹⁾, Akiko YAGAMI^{1,2)}, Yoshinori SHIMIZU¹⁾,
Yasuko WASHIMI¹⁾, Kayoko SUZUKI³⁾, Kayoko MATSUNAGA¹⁾

¹⁾ Department of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine
1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, 470-1192 Aichi, Japan

²⁾ Department of Allergy and Immunology National Research Institute for Child Health & Development

³⁾ Department of Dermatology, Kariya General Hospital, Toyota Medical Corporation

Background: Although surgical implants are made from biocompatible materials, a few reports have suggested that dermatitis following implant surgery is due to allergic reactions to metal in the implants.

Aims: We investigated whether metal allergies are responsible for dermatitis following surgical implantation with biocompatible materials.

Methods: We assessed clinical reports and results from patch tests for allergic reactions of patients exhibiting dermatitis following surgical implantation. Data from ten patients were available for an 8-year period between 1998 and 2005.

Results: A total of 10 cases were enrolled in this study. Five patients exhibited metal allergies as indicated by positive patch tests. One of these patients also exhibited dermatitis in proximity to an external fixator containing nickel. Dermatitis was abated by removal of the fixator, despite the continued presence of intramedullarily-implanted wires containing nickel. Another patient exhibiting allergic reactions to metal developed dermatitis due to nickel contained in a cobalt-chromium alloy implant. The dermatitis cleared after removal of the implant. Allergic reactions to metal were not associated with dermatitis in the remaining eight patients.

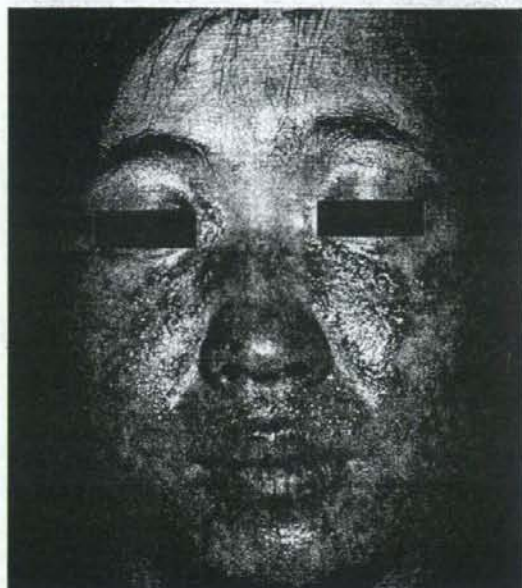
Conclusion: Although infrequent, metal allergies can lead to dermatitis following implantation with surgical-grade materials.

(J Environ Dermatol Cutan Allergol. 3 (1): 32-41, 2009)

Key words : implant, metal allergy, patch test, skin disorder, dermatitis

case 11 PART.I ステロイド外用薬の代表的副作用 ③その他

吉草酸酢酸プレドニゾロンによる接触皮膚炎



21歳、女性
顔面全体に紅斑、丘疹、膿疱、腫脹を認める。

患者はアトピー性皮膚炎で当科に外来通院中であった。顔面の皮疹が増悪し、酒皰様皮膚炎を疑い入院加療を行った。退院後ステロイド外用薬を中止し3カ月経過したが、改善に乏しいためアトピー性皮膚炎の増悪であった可能性を考え、リドメックス[®]コーワ軟膏の外用を開始した。その後顔面の皮疹は増悪と寛解をくり返し、リドメックスコーワ軟膏外用開始から約4カ月後、突然顔面の皮疹が増悪し当科を再診した。

鑑別疾患

顔面全体の紅斑と膿疱より、普段使用している化粧品による接触皮膚炎を疑った。また、リドメックスコーワ軟膏を外用しているにもかかわらず、皮疹が増悪したため、リドメックスコーワ軟膏による接触皮膚炎を考えパッチテストを施行した。

パッチテスト・臨床診断

精査のため48時間 closed test を行った。方法は Finn-chamber[®] on Scanpor tape[®] を用いて患者の背部に試料を48時間閉鎖貼布した。ユニット除去1時間後に1回目の判定(48時間判定)を行い、その24時間後に2回目の判定(72時間判定)、1週間後に3回目の判定を行った。判定には国際接触皮膚炎研究班(ICDRG)基準を用い、72時間または1週間後に+以上であったものを陽性とした。

結果はリドメックスコーワ軟膏、リドメックスコーワローションで陽性反応を認めた。その後成分パッチテストを行い、リドメックスコーワ軟膏の主剤である吉草酸酢酸プレドニゾロン 0.01% pet. に72時間判定で+(ICDRG基準)を認め、本例を吉草酸酢酸プレドニゾロンによる接触皮膚炎と診断した。

治療と経過

リドメックスコーワ軟膏の使用を中止し、顔面はネリゾナ[®]ユニバーサルクリームの外用とし、プレドニン[®]錠 15 mg/日の内服を開始した。症状軽快とともにプレドニン錠を漸減し、ザジテン[®]カプセルとボララミン[®]錠を追加した。使用できる外用薬の検索のため、ほかのステロイド外用薬や保湿剤や、かぶれやすい体質を考慮しジャパニーズスタンダードも貼布した。またシャンプーをした翌日に痒みが増すという訴えがあり、持参のシャンプーや化粧品もパッチテストを追加で行った。その結果ザネ[®]軟膏は72時間判定で2+(ICDRG基準)、ラノリアルコールと持参シャンプーには72時間判定で+(ICDRG基準)を示した。ほかのステロイド外用薬や非ステロイド外用薬は陰性であった。パッチテストの結果をふまえ、増悪因子を除去しアトピー性皮膚炎の治療を行ったところ、以前ほどの増悪はなくなり、おおむね皮疹のコントロールは良好となった。

本症例のポイント

ステロイド外用薬を使用しても、皮疹の改善がないか

表 交叉反応によるコルチコステロイドの4分類

Class A (Hydrocortisone type) <ul style="list-style-type: none"> ・ Hydrocortisone with C17 and/or C21-acetate ester ・ Tixocortol pivalate ・ Prednisone + / - acetate ・ Methylprednisolone + / - acetate ・ Cloprednol ・ Fludrocortisone acetate 	Class C (Betamethasone type (吉草酸塩でない)) <ul style="list-style-type: none"> ・ Betamethasone and disodium phosphate ・ Dexamethasone and disodium phosphate ・ Flucortolone ・ Desoximethasone ・ Clocortolone pivalate ・ Rimexolon
Class B (Triamcinolone type) <ul style="list-style-type: none"> ・ Triamcinolone asetonide or alcohol ・ Amcinonide ・ Fluocinolone acetonide ・ Budesonide ・ Halcinonide ・ Fluocinonide ・ Desonide ・ Flunisolide ・ Procinonide ・ Flucloronide acetonide 	Class D1 (化学変化をおこしにくい) <ul style="list-style-type: none"> ・ Clobetasol propionate and butyrate ・ Betamethasone valerate and dipropionate ・ Flucortolone hexanoate and pivalate ・ Aclomethasone dipropionate ・ Diflorasone diacetate ・ Fluticasone propionate ・ Memethasone furoate ・ Beclomethasone dipropionate
	Class D2 (化学変化をおこしやすい) <ul style="list-style-type: none"> ・ Hydrocortisone-17-butyrate and 17-aceponate and 17-buteprate ・ Prednicarbate

(文献1より引用, 改変)

増悪した場合は、使用しているステロイド外用薬による接触皮膚炎を疑う。診断にはパッチテストを行う。まず使用しているステロイド外用薬と今後使用する可能性がある外用薬を as is で貼布する。その結果、使用中のステロイド外用薬に陽性を認めた場合、経過と一致しているか、中止により皮疹の改善があるかを確認する。次に陽性となったステロイド外用薬の成分パッチテストを行い、原因抗原は主剤か基剤かまたは添加物かを確認する。

その他の注意点として、ステロイド外用薬は一般に陽性反応の出現が通常の抗原よりも遅いため、1週間判定まで行う必要がある。本症例は72時間で陽性を示したが、72時間で陰性であっても1週間後まで確認を行う¹⁾。治療には実際にパッチテストを行い陰性であったステロイド外用薬を使用する。

ステロイド外用薬は交叉反応の頻度より4つのグループに分類される。このうちClass A, B, Dは交叉反応をおこすと報告されている¹⁾。またステロイド外用薬アレルギーには、Narrow corticosteroid allergy の場合と Broad corticosteroid allergy の場合があるとされている。前者は1つか2つのステロイド外用薬しか接触皮膚炎を発症せず、同じグループのステロイドでも交叉反応しない。後者は多くのステロイドに交叉反応し、Class A, B, C に反応した例が報告されている¹⁾。以上を考慮すると患者がどのステロイド外用薬に反応するかは、実際にパッチテストをしなければわからないと考

えられる。

本症例はアトピー性皮膚炎にリドメックス軟膏や、シャンプーの接触皮膚炎が合併した症例である。このように皮疹の増悪に3つの要素が関係していたため、パッチテストを数回行い確実に悪化因子を除去することにより、皮疹のコントロールが良好となった。本症例の診断および治療にはパッチテストが必須であったといえる。

本症例は共著者の松永が過去に報告した症例である²⁾。

文献

- 1) Rietschel RL, Fowler MD: Contact Dermatitis, BC Decker Inc, Ontario, p.254, 2008
- 2) Matsunaga K et al: Environ Dermatol 1: 55, 1994

Key words

吉草酸酢酸プレドニソロン, ステロイド外用薬, 交叉反応

稲葉 弥寿子 Inaba, Yasuko

藤田保健衛生大学医学部皮膚科
〒470-1192 豊明市首掛町田楽ヶ窪 1-98
FAX: 0562-93-2198

松永 佳世子 Matsunaga, Kayoko

藤田保健衛生大学医学部皮膚科

case 12 PART.I ステロイド外用薬の代表的副作用 ③その他

配合剤による接触皮膚炎



4歳、男児

両下眼瞼に痒みを伴う紅斑と丘疹があり、左下眼瞼には苔癬化を認めた。左頬部と額に小びらんを認めた。

1年前より目と眼瞼の痒みで近医眼科よりアレルギー性結膜炎の可能性を指摘され、ネオメドロール®EE軟膏の外用とフルメトロン®点眼液の点眼を行っていた。初期は外用1週間で改善したが、3カ月経過したころより外用継続で紅斑が増悪した。中止すると紅斑は多少改善するが再燃するので、初診1カ月前よりリンデロン®A軟膏に変更されたが改善しなかった。初診3日前から顔面を掻破し、左頬部と額部にもびらんができたため当科を紹介され受診した。

既往歴：アレルギー性鼻炎、血液検査でスギ、ハルガヤ、ヒノキ、アルテルナリアに陽性。

臨床症状

①1年以上続く眼瞼に限局した湿疹、②接触皮膚炎の頻度が高いネオメドロールEE軟膏を外用し、さらにその原因と考えられるフラジオマイシン硫酸塩を含むリンデロンA軟膏を外用し軽快しない点を考え、使用外用薬によるアレルギー性接触皮膚炎を考えた。また、年齢が4歳である点、掻破し急速にびらんが拡大した点も考慮し、伝染性膿痂疹の合併を考えた。

パッチテスト・臨床診断

精査のため48時間closed testを行った。方法はFinn-Chamber® on Scanpor tape®を用いて患者の背部に試料を48時間閉鎖貼布した。ユニット除去1時間後に1回目の判定(48時間判定)を行い、その24時間後に2回目の判定(72時間判定)、1週間後に3回目の判定を行った。判定には国際接触皮膚炎研究班(ICDRG)基準を用い、72時間または1週間後に+以上であったものを陽性とした。

結果は硫酸フラジオマイシン(20% pet.)、ゲンタマイシン(20% pet.)、ストレプトマイシン(5% pet.)に陽性を示した。ネオメドロールEE軟膏、リンデロンA軟膏、Paraben mix、Lanolin alcoholは陰性だった(表)。以上によりアレルギー性接触皮膚炎の原因は、ステロイド外用薬に含まれた硫酸フラジオマイシンと考えた。また、伝染性膿痂疹の合併と診断した。

治療と経過

外用薬を、硫酸フラジオマイシンを含有しないプレドニン®眼軟膏に変更し、また伝染性膿痂疹に対してアクアチム®クリームの外用を行った。症状は軽快したが、眼瞼周囲の痒みは継続している。

本症例のポイント

本症例は、経過及び臨床症状より外用薬によるアレルギー性接触皮膚炎を疑い、パッチテストで診断した。しかし使用した外用薬は陰性であった。この理由として眼瞼と背部の皮膚の厚さの違いによる経皮吸収の差が考えられる。製剤中の硫酸フラジオマイシンの濃度は0.35%と低く、薄い眼瞼では湿疹を誘発したが背部では反応しなかったと考えられる。したがって眼軟膏に含有された硫酸フラジオマイシンによる眼瞼周囲のアレルギー性接触皮膚炎を疑ってパッチテストを行う場合は、実際の含有濃度よりも高い濃度でも貼布しなくてはならない。推奨の濃度は20% pet. とされ¹⁾、当科ではジャパニーズスタンダードシリーズの20% pet. の硫酸フラジオマイシンを利用している。

日本接触皮膚炎学会参加26施設共同研究による1999年の1年間におけるパッチテストの陽性率の集計によれば、ジャパニーズスタンダードに金チオ硫酸ナトリウムを加えた26種類のうち、硫酸フラジオマイシンは第7位であったと報告されている²⁾。このように感作率が高い理由として、まず多くの外用薬に配合されているため³⁾、接触頻度が高いことがあげられる。また抗生剤であるため、手術創や傷に使用され、ステロイドに含まれた場合は湿疹部位等バリア機能が低下した部位にくり返し塗布される。したがって抗原が容易に真皮に到達し感作されてしまうと考える。

硫酸フラジオマイシンによるアレルギー性接触皮膚炎を防ぐためには、必要のない部位に外用しないことが大切である。本症例は眼周囲の痒みであり治療に抗生剤は不要であった可能性が高い。この場合は硫酸フラジオマイシンが含まれないプレドニン眼軟膏の使用がより適切であったと考えられる。

硫酸フラジオマイシンは他のアミノグリコシド系抗生物質に対し交叉感作が証明されている⁴⁾。本例もストレプトマイシンにパッチテストで陽性を示した。患者には今後外用薬を使用する場合には必ず成分を確認し、アミノグリコシド系抗生剤が含まれる外用薬は使用しないよ

48時間 closed test の結果

試料	濃度基剤	48 hrs	72 hrs	1W
硫酸フラジオマイシン	20% pet.	+	+	+
ゲンタマイシン	20% pet.	+	+	+
ストレプトマイシン	5% pet.	+	+	+
ネオメドロール®EE軟膏	as is	-	-	-
リンデロン®A軟膏	as is	-	-	-
		pet: petrolatum (ICDRG 基準)		

うに指導することも大切である。

本症例は外用をプレドニン眼軟膏に変更することで皮膚症状は軽快したが、眼瞼の痒みは残存している。患者はイネ科のハルガヤにアレルギーがあり、花粉皮膚炎や日光により痒みが増加するとの訴えより、骨髄性プロトボルフィリン症を疑い精査中である。

さまざまな要因が考えられる症例では、パッチテストを行い確定診断されていると、悪化要因の一つを確実に除外でき、その後の治療に有益である。アレルギー性接触皮膚炎を疑う患者には積極的なパッチテストの施行が必要である。

文献

- Riechel RL et al: Ficher's Contact dermatitis, 5th ed, Williams & Wilkins, Philadelphia, p.782, 2001
- Sugiura M: Environ Dermatol 9: p.105, 2002
- JAPIC: 財団法人日本医薬情報センター 医療用医薬品データベース <http://www.genome.jp/kusuri/japic/search>
- Frosch PJ et al: Contact dermatitis, 4th ed, Springer, Germany, p.468, 2006

Key words

眼瞼炎、硫酸フラジオマイシン、抗生物質含有ステロイド外用薬

稲葉 弥寿子 Inaba, Yasuko

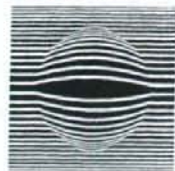
藤田保健衛生大学医学部皮膚科
〒470-1192 豊明市番掛町田薬ヶ窪1-98
FAX: 0562-93-2198

中川 真実子 Nakagawa, Mamiko

藤田保健衛生大学医学部皮膚科

松永 佳世子 Matsunaga, Kayoko

藤田保健衛生大学医学部皮膚科



会長講演

よき伝統の継承・そして新たな 出発

藤田保健衛生大学皮膚科教授

松永佳世子

はじめに

2007年12月14～16日の3日間、名古屋国際会議場において、日本皮膚アレルギー学会と日本接触皮膚炎学会が合同後初めての記念すべき第37回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会を私が主宰させていただきました。全国から700名を超える参加者があり、成功裏に学会を終えましたことを心より感謝します。

本稿では、「よき伝統の継承・そして新たな出発」と題して、本学会の歴史と理事長としての抱負を述べます。

2007年4月1日 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会が誕生

2007年4月1日、この2つの学会は合同し、私が初代の理事長に就任しました。新たに出発した

日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会は、2008年4月現在、正会員1,558名、賛助会員74社の比較的大きな学会になっています。年会費は1万円で、学会機関誌『Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology』を年4回発行しています。

2008年度は共同研究として、職業性皮膚疾患登録システム、皮膚刺激研究、パッチテストアレルギーの検討、接触皮膚炎診療ガイドラインの作成が今実施されています。

このように合同後の学会は、副理事長・古川福実先生、編集委員長・片山一朗先生をはじめとする学会会員と会員諸氏のご尽力によって、順調に船出し航海を続けています。

