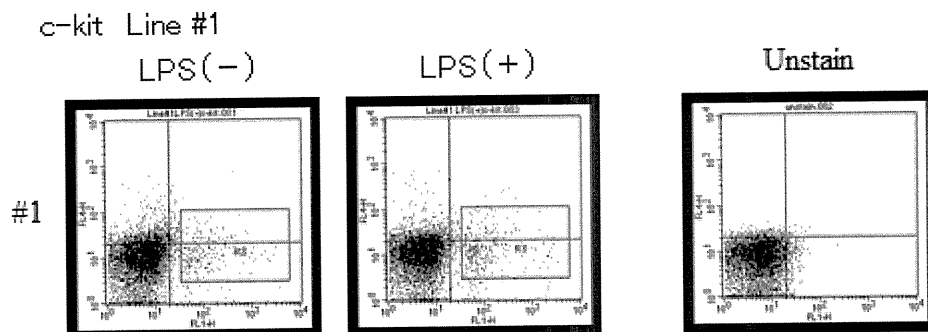
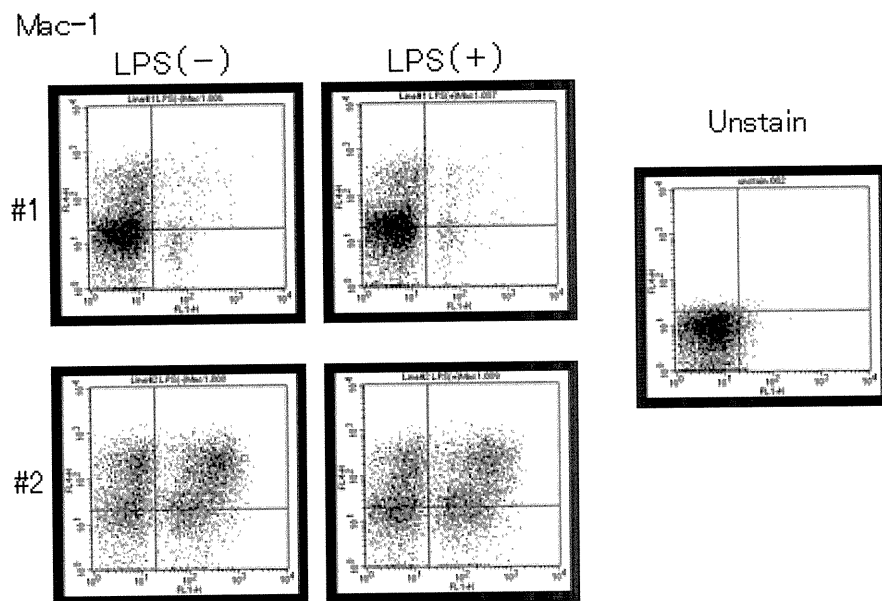


図3 牛乳への Ni, Pd の添加実験 (triplicate)

ppb	60 Ni	105 Pd
0-1	81.50	11.50
0-2	87.75	11.25
0-3	133.25	12.25
1-1	42.25	12.75
1-2	61.00	12.75
1-3	31.75	10.25
10-1	41.50	21.50
10-2	34.00	19.00
10-3	53.50	9.50
100-1	168.25	112.50
100-2	147.25	122.75
100-3	139.75	90.50
1000-1	986.25	1098.50
1000-2	1031.00	987.25
1000-3	951.25	1004.00

図4. 腹腔細胞の LPS 刺激前後における GFP の発現



Gate Statistics

File: Line#1.FCS (c-kit).001 Log Data: Linear Linear Values

Sample ID: Patient ID:

Tube: Unstain Panel: UnstainAcqDate: TubeLin

Acquisition Date: 14-Feb-12 Gate: G4 Total Events: 8799

Gate# Events: 5060 Y Parameter: PL144(Log)

Gate	Events	% Gated	% Total
G1	5060	100.00	51.82
G2	5060	100.00	51.82
G3	226	4.52	2.31
G4	5060	100.00	51.82
G5	226	4.52	2.31
G6	226	4.52	2.31

Gate Statistics

File: Line#1.FCS (c-kit).002 Log Data: Linear Linear Values

Sample ID: Patient ID:

Tube: Unstain Panel: UnstainAcqDate: TubeLin

Acquisition Date: 14-Feb-12 Gate: G4 Total Events: 11124

Gate# Events: 5060 Y Parameter: PL144(Log)

Gate	Events	% Gated	% Total
G1	5060	100.00	44.95
G2	5060	100.00	44.95
G3	247	4.84	2.12
G4	5060	100.00	44.95
G5	247	4.84	2.12
G6	247	4.84	2.12

分担課題：金属の溶出評価と金属アレルギーへの進展機構の解析

分担研究者：平澤 典保 東北大学大学院薬学研究科 生活習慣病治療薬学分野 教授

研究要旨

金属アレルギー発症の最初のステップとして、金属イオンの溶出がある。筆者らは、マウスを用いた金属線埋入モデルにおいて溶出した金属の濃度を定量的に測定できるシステムを構築した。本モデルにおいてNi線を埋入すると経時的にニッケルが溶出し、血中に入っていくこと、ナトリウム・プロトン交換体阻害薬により、ニッケル溶出が抑制されることが明らかになった。また実際に医用材料として用いられるCo-Cr-Mo-Ni線を用い、本合金から微量に溶出される各金属イオンの溶出を同時に測定することを試みた。Co-Cr-Mo-Ni線をマウス背部皮下に埋入し、2週間後に金属線周囲組織中のCo, Cr, Niイオン濃度をICP-MS法により測定したところ、Coの溶出が認められた。これらの結果から、筆者らが開発した金属線埋入モデルは、医用材料からの多種金属イオンの溶出を同時に測定することが可能であり、医用材料の安全性評価および金属溶出抑制策のスクリーニングに有用であることが示唆された。また、金属アレルギーの診断には金属パッチ法が広く用いられているが、さらに局所の金属イオン濃度を測定すれば、原因金属の同定も可能になり、より正確な診断が可能になると考えられる。

A. 研究目的

近年、医工学の進歩により、人工骨やステントなど金属を含む医用材料により構築された人造物が体内に埋植されることが増えてきている。これらの医用材料歯金属アレルギーの原因金属であるニッケルイオン等の溶出が少ない物が用いられている。しかし、まれに、金属アレルギーの患者に重篤なアレルギー症状を誘発することがあり、体内での金属溶出の安全性評価が不可欠である。

また、金属アレルギーの診断には、金属パッチテストが広く用いられているが、この方法では患者が金属イオンに感作されているかどうかを明らかにできるものの、実際の臨床症状が本当に金属に由来するものであるのか、原因金属は何かを明らかにできない。これらを明確にするためには、実際の炎症局所に存在する金属イオンを測定する必要がある。今回はその例として、アトピー性皮膚炎患者の汗中の金属イオン濃度を測定した。

このように本研究は、金属製医用材料の安全性評価モデルとして有用性、金属イオン測

定の診断における有用性を明らかにすることを目的とした。

B. 方法

1) 金属線の埋入と組織の採取

雄性 C57BL/6 マウス (6 wks) の背部皮膚にNi線 (直径 0.8 mm、長さ 5 mm) を埋入し、経時的に直径 10 mm および 15 mm の同心円状に周囲組織を採取した。また、Co-Cr-Mo-Ni線 (直径 0.8 mm、長さ 5 mm) を埋入し、2週間後、金属線周囲組織(直径 10 mm)を採取した。

2) ニッケル線からのNi溶出とNHE阻害薬の効果

雄性 C57BL/6 マウス (6 wks) に、NHE阻害薬である amiloride (30 mg/kg)、dimethylamiloride (10 mg/kg)、ethylisopropylamiloride (10 mg/kg) を経口投与し、その1時間後に背部皮膚にニッケル線を埋入した。8時間後にニッケル周囲組織を採取した。

3) 組織中の金属イオンの測定

採取した皮膚組織を硝酸-過酸化水素法で溶解し、各種金属イオン濃度をICP-MS法を用いて同時に測定した。

4) アトピー患者の汗中のニッケル濃度の測定

アトピー患者から得られた汗 0.5 ml を硝酸で 5 ml とし、汗に含まれるニッケル、コバルト、クロムを ICP-MS で測定した。

C. 研究結果

1) Ni 線から溶出したニッケルイオンの分布

ニッケル線埋入すると、金属周囲において 24 時間後でわずかに発赤を示し、その後著しく増大する (図 1)。このとき経時的に、同心円状に摘出した組織ならびに血清中のニッケル能を定量した。ニッケル線周囲組織 (直径 10 mm) では、経時的なニッケルイオン濃度が増大する (図 2) が、そのさらに外周ではほとんどニッケル濃度の上昇は認められず、ニッケルイオンは組織中をあまり拡散しないことが示唆された。一方、血清中のニッケル濃度は 24 時間後に最大になるが、その後組織中のニッケル濃度が増大し続けるにもかかわらず、低下し、3 日から 7 日までほぼ一定の値を示した。

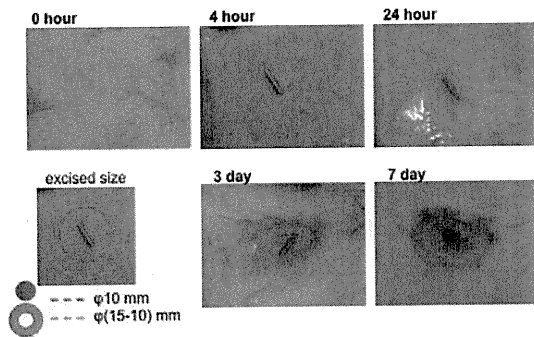


図1 Ni線埋入後の炎症反応と組織採取部位

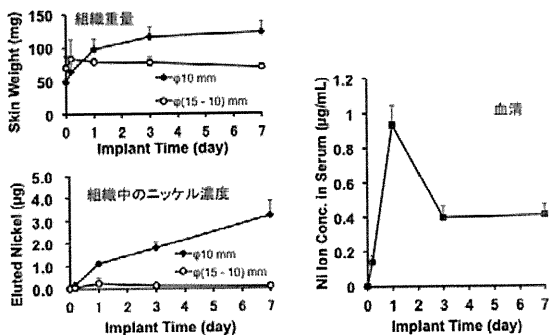


図2 組織中および血清中のニッケルイオン濃度の経時変化

2) ニッケル溶出に対するナトリウム・プロトン交換体阻害薬の効果

筆者らは既に *in vitro* においてマクロファージによるニッケル溶出測定系を確立し、各種薬物の効果を検討したところ、ナトリウム・プロトン交換体の阻害薬が Ni 溶出を抑制することを明らかにした。今回、上記 *in vivo* モデルにおいてもニッケル線からのニッケルイオン溶出を抑制するかどうか解析した。その結果、3 種のナトリウム・プロトン交換体阻害薬はいずれもニッケルイオンの溶出を抑制することが明らかになった (図 3)。

3) Co-Cr-Mo-Ni 線埋入後の金属溶出量の測定

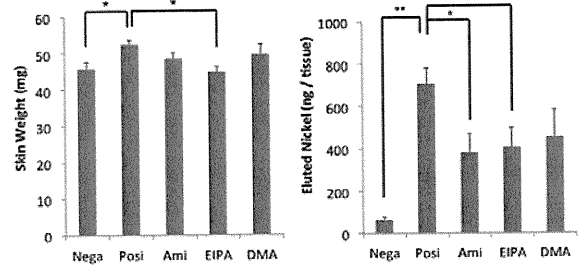


図3 NHE阻害薬 amiloride, ethylpropylamiloride (EIPA), dimethylamiloride (DMA)のニッケルイオン溶出に対する効果

Co-Cr-Mo-Ni 線を埋入し、その直後に近傍に lipopolysaccharide (LPS; 1 μ g/ 20 μ l saline) を注射した。その 2 週間後の組織中のコバルト、クロム、モリブデン、ニッケルイオン濃度を測定した。本合金は医用材料として実際に用いられているもので、金属溶出はきわめてわずかであることが予想されたが、クロムイオン濃度において有意な上昇が認められた (図 4)。なお、埋入時に LPS を注射して炎症反応を誘発しても慢性的な金属溶出には影響を与えなかった。

5) アトピー性皮膚炎患者の汗中のニッケル量の測定

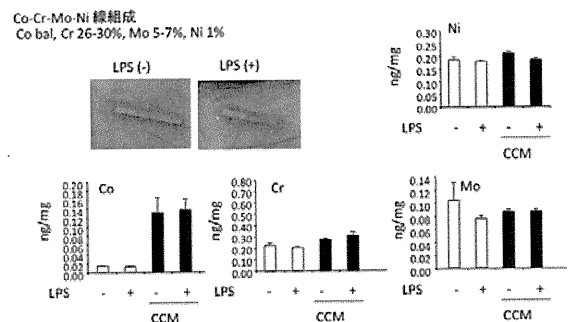


図4 Co-Cr-Mo-Ni線からの金属溶出

アトピー性皮膚炎患者の汗中のニッケル、ク

ロム、コバルト濃度を ICP-MS で測定した。その結果、内因性アトピー性皮膚炎患者と考えられる場合に、汗中のニッケル濃度が高い患者がみられ、血中 IgE レベルとは相関しなかった (図 5)。

D. 考察

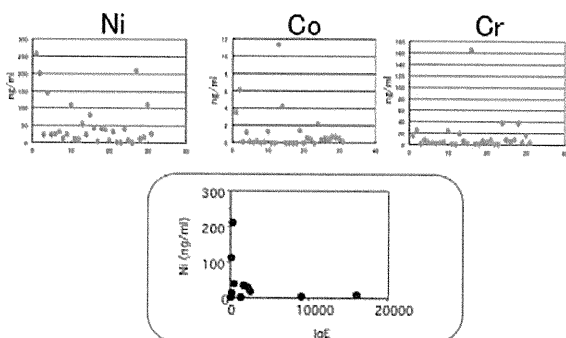


図5 アトピー性皮膚炎患者の汗中のニッケル、コバルト、クロム濃度と血中IgE濃度との比較

モデル金属として Ni 線を用いた解析から、組織中に溶出したニッケルイオンは血液中に入り全身に分布するものの、組織中の拡散はそれほど大きくないことが示唆された。また金属からのイオン溶出には、炎症性細胞が関与することを明らかにしていたが、*in vivo*においても、その溶出が薬物により抑制されることが明らかになった。この結果は金属は自然に溶出するのではなく、金属と接触する細胞の活性化によるプロトンの放出により溶出されることを示唆するものである。

医用材料として用いられる合金から微量な金属イオン溶出も本モデルで解析することが可能であることが明らかになり、医用材料の安全性評価に用いることが可能である。また汗中の金属イオンの測定結果は、アトピー性皮膚炎様患者のなかで金属が原因となるアレルギー性皮膚炎患者を鑑別する上で有用であることが示唆された。

E. 結論

金属アレルギーの防止には、原因金属からの溶出の同定、ならびにその防止が重要である。筆者らは実験動物の組織中の金属および臨床試料中の金属イオン濃度を高精度に測定

する方法を開発した。本法により、新規医用材料の安全性評価、ならびに金属アレルギーの確定診断我可能になると考えられる。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 原著論文

- Mizuno N, Suzuki T, Hirasawa N, Nakahata N.: Hetero-oligomerization between adenosine A1 and thromboxane A2 receptors affects cellular signal transduction on stimulation with high and low concentrations of agonists for both receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 677: 5-14, 2012.
- Satou N, Ishihara K, Hiratsuka M, Tanaka H, Endo Y, Saito S, Iwatate Y, Leonard WJ, Hirasawa N.: Induction of thymic stromal lymphopoietin production by xylene and exacerbation of picryl chloride-induced allergic inflammation in mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 157: 194-201, 2011.
- Tanaka R, Goi Y, Ishihara K, Ueda K, Narushima T, Ohtsu H, Hiratsuka M, Hirasawa N.: Enhancement of nickel elution by lipopolysaccharide-induced inflammation. *J. Derm. Sci.* 62: 50-57, 2011.
- Tanaka R, Goi Y, Ishihara K, Ueda K, Narushima T, Ohtsu H, Ohuchi K, Hiratsuka M, Hirasawa N.: Assessment of the release of nickel from biomaterials *in vivo* and *in vitro*: enhancement by lipopolysaccharide. *Inflam. Regene.* 31: 302-306, 2011.
- Sato N, Ishihara K, Hiratsuka M, Hirasawa N.: Induction of thymic stromal lymphopoietin by chemical compounds *in vivo* and exacerbation of allergy. *Inflam. Regene.* 31: 184-188, 2011.
- Hong J, Aoyama S, Hirasawa N, Zee O, Ishihara K, Hashida C, Kimura M, Seyama T,

Ohuchi K.: Suppression of intracellular calcium levels and inhibition of degranulation in RBL-2H3 mast cells by the sesquiterpene lactone parthenolide. *Planta Medica* 77: 252-256, 2011.

7. Tamaki Y, Honda M, Muroi Y, Arai T, Sugimura H, Matsubara Y, Kanno S, Ishikawa M, Hirasawa N, Hiratsuka M.: Novel Single Nucleotide Polymorphism of the CYP2A13 gene in Japanese individuals. *Drug Metabolism & Pharmacokinetics* 26: 544-547, 2011.
8. Tamaki Y, Arai T, Sugimura H, Sasaki T, Honda M, Muroi Y, Matsubara Y, Kanno S, Ishikawa M, Hirasawa N.: Hiratsuka, M. Association between Cancer Risk and Drug Metabolizing Enzyme Gene (CYP2A6, CYP2A13, CYP4B1, SULT1A1, GSTM1, and GSTT1) Polymorphisms in Japanese Cases of Lung Cancer. *Drug Metabolism & Pharmacokinetics* 26: 516-522, 2011.
9. Honda M, Muroi Y, Tamaki Y, Saigusa D, Suzuki N, Tomioka Y, Matsubara Y, Oda A, Hirasawa N, Hiratsuka M.: Functional characterization of CYP2B6 allelic variants in demethylation of anti-malarial artemether. *Drug Metab. Dispos.* 39: 1860-1865, 2011.

2) 総説

1. 平澤典保 「ステロイド薬の基礎 適切な使用のために」 *小児科* 53: 203-210, 2012.
2. 平澤典保 「ステロイドの作用機序と耐性化メカニズム」 *アレルギーの臨床 (The Allergy in Practice)* 31: 1137-1141, 2011.
3. 平澤典保 「キシレン、トリメチルベンゼンによる表皮からのTSLP産生誘導」 *臨床と免疫・アレルギー科* 56: 478-484, 2011.
4. 平澤典保, Hong JangJa, 木邑道夫, 大内和雄 「抗炎症薬」 *JOHNS* 27: 1782-1786, 2011.

5. 平澤典保, 奥直人 「薬学新時代の大学院教育」 *薬学雑誌* 131: 931, 2011.
6. 富岡佳久, 平澤典保, 永沼章 「6年制の大学院教育: 東北大学の場合」 *薬学雑誌* 131: 932-938, 2011.
7. 平澤典保, Hong JangJa, 木邑道夫, 大内和雄 「TSLP」 *炎症と免疫* 19: 437-440, 2011.
8. 平澤典保 「ステロイド薬の基礎」 *アレルギー* 60: 193-198, 2011.
9. 平澤典保, 大内和雄 「増悪化アレルギー性皮膚炎症におけるヒスタミンの役割」 *薬学雑誌* 131: 179-184, 2011.

2. 学会発表

1) 招待講演、シンポジウム

1. 平澤典保

特別講演「化学物質によるTSLP産生とアレルギー増悪化」平成23年度日本薬学会東北支部講演会第33回東北薬学セミナー (2011年12月3日 仙台)

2. 平澤典保

金属アレルギーの新たなアプローチ 第15回日本ヒスタミン学会シンポジウム「炎症・アレルギーを巡る最近のトピックス」 (2011年10月21-22日)

3) 一般講演

1. 平塚真弘, 本田雅志, 三枝大輔, 鈴木直人, 富岡佳久, 平澤典保 抗マラリア薬アーテメター代謝におけるCYP2B6遺伝子多型バリエーションの機能解析 第32回日本臨床薬理学会年会 (2011年12月、浜松)
2. 瀬川良佑, 平澤典保 空気嚢型炎症モデルにおけるTSLP産生制御機構の解析 第50回記念日本薬学会東北支部大会 (2011年10月30日、仙台)
3. 佐藤大樹, 平澤典保 前脂肪細胞株OP9におけるTLR4刺激によるIL-6産生: HDAC阻害薬の効果 第50回記念日本薬学会東北支部大会 (2011年10月30日、仙台)
4. 平塚真弘, 田巻佑一朗, 新井富生, 梶村

- 春彦、平澤典保 肺がん発症リスクと薬物代謝酵素遺伝子多型との関連 第 21 回日本医療薬学会年会 (2011 年 10 月、神戸)
5. 大澤雄亮、平澤典保 マウスアトピー性皮膚炎モデルにおけるヒスタミン H1 および H4 受容体拮抗薬の併用による治療効果 第 15 回日本ヒスタミン学会 (2011 年 10 月 21, 22 日、盛岡)
6. Masahiro Hiratsuka, Yuka Muroi, Kanako Sakuyama, Yui Niinuma, Takahiro Saito, Masamitsu Takahashi and Noriyasu Hirasawa Oxidative metabolism of n-desmetyltamoxifen to endoxifen by 50 Cyp2D6 allelic variants 日本薬物動態学会第 26 回年会 (2011 年 11 月、広島)
7. 高橋亜希、平塚真弘、本田雅志、田巻佑一朗、室井祐佳、新沼優衣、眞野成康、平澤典保 東北大学病院における腎機能低下患者の割合と腎排泄型薬剤の使用状況調査 第 5 回日本腎と薬剤研究会学術大会 (2011 年 9 月、北九州)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担課題：金属パッチテストを用いた金属アレルギー診断方法確立とその教育

分担研究者：松永佳世子	藤田保健衛生大学	医学部	皮膚科学	教授
研究協力者 矢上 晶子	藤田保健衛生大学	医学部	皮膚科学	准教授
伊佐見真実子	藤田保健衛生大学	医学部	皮膚科学	助教
安部 正通	藤田保健衛生大学	医学部	皮膚科学	助教
加藤 義直	藤田保健衛生大学	医学部	皮膚科学	研究生
柘植 郁哉	藤田保健衛生大学	医学部	小児科学	教授

研究要旨

金属アレルギー診断において、パッチテスト (PT) より確実に安全な方法は現在の時点では他にない。今年度は金属アレルギーの疫学調査を2つ施行した。PTによりアレルギー性接触皮膚炎と診断した症例は2010年4月から1年間に全国77施設で923例：女性787例；男性136例であった。金属が関与したのは、装身具4.3%、その他の金属3.3%であった。また、2010年4月から1年間にジャパニーズスタンダード貼布例は全国75施設1879例：男性425例；女性1454例であった。その陽性率のトップは硫酸ニッケルで14.2%、第3位が重クロム酸カリウムで8.3%、第4位が塩化コバルト7.6%、第6位が塩化第二水銀で5.7%、第12位が金チオ硫酸ナトリウムで3.0%であった。水銀を含む殺菌剤であるチメロサルは第11位で3.4%であった。これらの陽性率の年次推移を検討すると1993年から2009年までは徐々に減少していたが、2010年度は多くの金属が再び増加の傾向を示した。Visual Dermatology 誌10巻11号に分担研究者松永責任編集「最新・歯科と連携して治す皮膚疾患」の特集を組み、金属パッチテストについて分かりやすい解説書を作成することができた。本特集でPTの理論と実際、歯科金属アレルギーの対応、歯科金属からのイオン溶出と測定、金属アレルギーに配慮した歯科用補綴の選択とその問題点、金属アレルギーの免疫学Up-to-dateなどを解説できた。皮膚科医への金属PTを含む皮膚アレルギーテストのハンズオンセミナーを沖縄および仙台で施行し、講義と実習を行い、教育実績をあげることができた。

A. 研究目的

金属アレルギー診断において、パッチテスト (PT) より確実に安全な方法は他にない。しかし、これを精度よく施行し治療と生活指導に役立てるには検討すべきことが多い。

今年度の目的は以下の2つとした。

1. 金属アレルギーの疫学調査を行い、実態を把握する。
2. 金属の PT の診断方法を確立し、教育・普及する。

B. 方法

1. 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会会員に2010年4月から2011年3月までの1年間にアレルギー性接触皮膚炎症例を金属アレルギーの実態を全国規模で調査する。
2. 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会と共催で年2回から3回の金属アレルギー診断のための教育WS・セミナーを全国規模で行う。
3. 歯科医師と皮膚科医師が連携すべき歯科金属アレルギーの診断方法を分かりやすく記載したパンフレットを作成する。

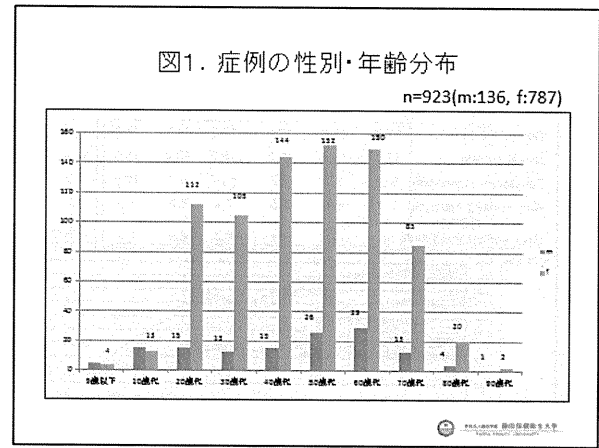
C. 結果

1. 2010年4月から1年間に全国77施設から(表1) PTによりアレルギー性接触皮膚炎と診断した923例の症例が報告された。女性787例, 男性136例であった(図1)。

表1. 共同研究集計参加施設

< 大学36施設 >		
・大阪公立大学	・日本医科大学	・いづみ医療専門学校
・大阪大学	・日本医科大学多摩北野病院皮膚科	・聖隷医療センター
・金沢大学	・群馬大学	・駒澤大学
・川崎医科大学	・群馬大学	・日本医科大学
・関西医科大学	・群馬大学	・日本医科大学
・北里大学	・群馬大学	・日本医科大学
・九州大学	・山口大学	・日本医科大学
・京都府立医科大学	・山口大学	・日本医科大学
・香川大学	・山口大学	・日本医科大学
・京都大学	・山口大学	・日本医科大学
・愛媛大学	・山口大学	・日本医科大学
・愛媛大学	・山口大学	・日本医科大学
・徳島大学	・山口大学	・日本医科大学
・神戸大学	・山口大学	・日本医科大学
・徳島大学	・山口大学	・日本医科大学
・鹿児島大学	・山口大学	・日本医科大学
・鹿児島大学	・山口大学	・日本医科大学
・鹿児島大学	・山口大学	・日本医科大学
・鹿児島大学	・山口大学	・日本医科大学
・鹿児島大学	・山口大学	・日本医科大学
・鹿児島大学	・山口大学	・日本医科大学
・鹿児島大学	・山口大学	・日本医科大学
・鹿児島大学	・山口大学	・日本医科大学
・鹿児島大学	・山口大学	・日本医科大学
・鹿児島大学	・山口大学	・日本医科大学

合計77施設



そのうち原因が金属装身具であったものは4.3%, その他の金属であったものが3.3%であった(図2, 表2-4)。

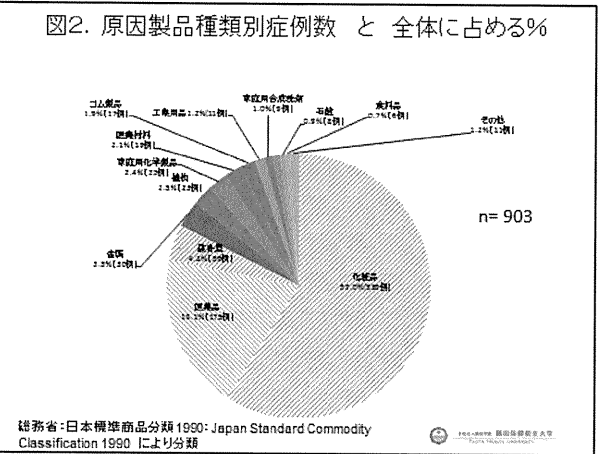


表2. 原因製品種類の中の原因製品別症例数

医薬品		医療材料	
原因製品	原因製品	原因製品	原因製品
1 外用剤	111例	1 歯科金属	7例
2 点眼薬	48例	2 手袋	4例
3 内服薬	10例	3 手術時経圧用マット	2例
4 消毒薬	4例	4 フッ素、プライマー	1例
5 抗生剤	1例	5 プライマー	1例
6 救急剤	1例	6 歯科材料	1例
7 浸布薬	1例	7 歯科用樹脂	1例
8 注射薬	1例	8 人工関節	1例
		9 超音波用ゼリー	1例
医薬品 合計	175例	医療材料 合計	19例

表3. 原因製品種類の中の原因製品別症例数

工業用品		植物	
原因製品	原因製品	原因製品	原因製品
1 金属	3例	1 ウルシ	4例
2 殺菌剤	3例	2 イチョウ葉	3例
3 プレニオイル	1例	3 蕎麦	3例
4 ラジエータ冷却水	1例	4 ハゼ	2例
5 機械油	1例	5 稲	2例
6 樹脂	1例	6 コニファー (針葉樹の緑葉)	1例
7 塗料	1例	7 ゼラチウム	1例
		8 ベンツ	1例
		9 花	1例
		10 酸	1例
		11 塩化ナトリウム	1例
		12 その他	3例
工業用品 合計	11例	植物 合計	29例

表4. 原因製品種類の中の原因製品別症例数

食料品		装身具	
原因製品	原因製品	原因製品	原因製品
1 小麦粉	2例	1 ネットレス	11例
2 オリーブ油	1例	2 ヘルム	6例
3 にんにく	1例	3 ビアス	5例
4 わさび	1例	4 むかぬ	5例
5 魚	1例	5 腕時計	4例
		6 指輪	2例
		7 手袋	2例
		8 不明	2例
		9 アクセサリー	1例
		10 サンダル/金具	1例
食料品 合計	6例	装身具 合計	39例

2. 2010年4月から1年間に全国75施設から(表5) ジャパニーズスタンダード貼布例1879例; 男性425例; 女性1454例の報告があった(図3)。

表5. 共同研究集計参加施設 2010

< 大学36施設 >	< 関連医26施設 >	< 一般病院13施設 >
大阪府立大学	青山皮膚科クリニック	秋田県立病院
大阪大学	本町の病院	大阪府立病院
川崎医科大学	鎌倉皮膚科クリニック	大阪府立第二病庫-アレルギー診療センター
関西医科大学	大田皮膚科医院	兵庫県立加古川医療センター
北里大学	大田皮膚科クリニック	兵庫県立西宮医療センター
九州大学	小野皮膚科	長野県総合病院
京浜東北医科大学	加味皮膚科	九州病院
香川大学	河合敏一皮膚科医院	京都府立病院
近畿大学	土村皮膚科	小宮総合病院
徳島大学	堀島皮膚科	大宮病院
群馬大学	フェリス学院クリニック	市野総合病院センター
埼玉医科大学	しよの皮膚科	筑波総合病院
自治医科大学	外科医院	徳島大学病院
福岡大学	錦ヶ丘クリニック	福岡大学病院
昭和大学横浜北野病院	高崎中央クリニック	日本製薬病院
智徳大学病院	たなか皮膚科アレルギー科	
徳島大学病院	天王寺駅皮膚診療所	
鹿児島大学	ながれた皮膚科	
東京医科大学	にじぎく皮膚科	
東京医科大学付属皮膚科	藤井皮膚科クリニック	
鹿児島大学	西宮伊豆屋皮膚アレルギー科	
徳島大学医学部総合診療科	丸瀬はら皮膚科	
香川県立大学	武田心やすクリニック	
奈良県立医科大学	ついで皮膚科クリニック	
新潟大学	吉井皮膚科	
新潟医科大学	本村皮膚科	
福岡純徳生大学		
福岡純徳生大学第二教育病院		
三重大学		
山花大学		
横浜国立大学		
京都府立医科大学		

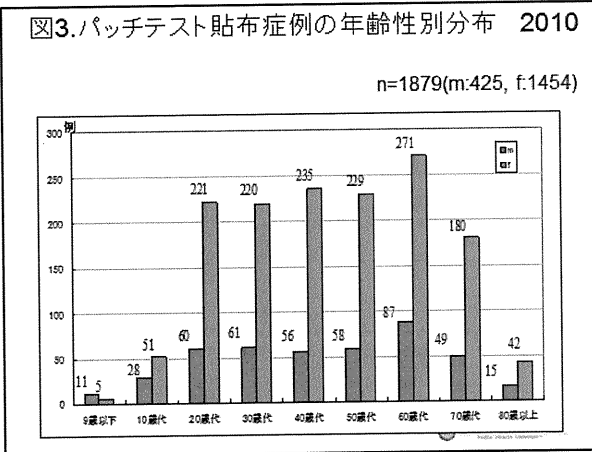
合計75施設

表7. 2010年度ジャパニーズスタンダードアレルゲン 陽性率

アレルゲン	濃度基剤	貼付数	陽性数	陽性率
13 Caine mix	7% pet.	1299	39	3.0%
14 Paraben mix	15% pet.	1340	35	2.6%
15 Rosin(Golophony)	20% pet.	1331	33	2.5%
16 Formaldehyde	1% aq.	1313	26	2.0%
17 Lanolin alcohols	30% pet.	1325	26	2.0%
18 Kathon CG	0.01% aq.	1290	25	1.9%
19 p-tert-Butylphenol of formaldehyde resin	1% pet.	1305	25	1.9%
20 PPD black rubber mix	0.6% pet.	1315	23	1.7%
21 Dithiocarbamate mix	2% pet.	1308	20	1.5%
22 Mercapto mix	2% pet.	1316	18	1.4%
23 Epoxy resin	1% pet.	1181	12	1.0%
24 Sesquiterpene lactone mix	0.1% pet.	1184	12	1.0%
25 Primin	0.01% pet.	1303	11	0.8%

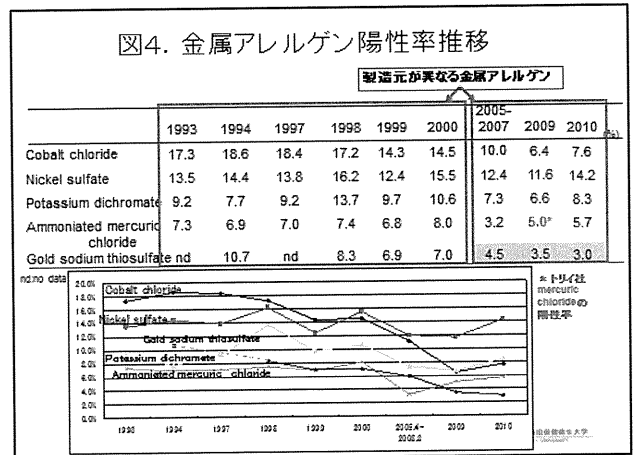
これらの陽性率の年次推移を検討すると 1993年から 2009 年までは徐々に減少していたが、2010 年度は多くの金属が再び増加の傾向を示した(図 4)。

図3.パッチテスト貼布症例の年齢性別分布 2010



その陽性率のトップは硫酸ニッケルで 14.2%、第 3 位が重クロム酸カリウムで 8.3%、第 4 位が塩化コバルト 7.6%、第 6 位が塩化第二水銀で 5.7%(表 6)、第 12 位が金チオ硫酸ナトリウムで 3.0%であった。水銀を含む殺菌剤であるチメロサルは第 11 位で 3.4%であった(表 7)。

図4. 金属アレルゲン陽性率推移



3. Visual Dermatology 誌 10 卷 11 号に分担研究者松永責任編集「最新・歯科と連携して治す皮膚疾患」の特集を組み、金属パッチテストについて分かりやすい解説書を作成することができた。その中でPTの理論と実際、歯科金属アレルギーの対応、歯科金属からのイオン溶出と測定、金属アレルギーに配慮した歯科用補綴の選択とその問題点、金属アレルギーの免疫学 Up-to-dateなどを解説できた。

4. 皮膚科医へのパッチテスト・プリックテストハンズオンセミナーを今年度は2回企画した。沖縄の参加者は24名であり(資料1)、仙台の参加者は3月25日40名を予定している(資料2)。

表6. 2010年度ジャパニーズスタンダードアレルゲン 陽性率

	アレルゲン	濃度基剤	貼付数	陽性数	陽性率
1	Nickel sulfate	2.5% pet.	1594	227	14.2%
2	Urushiol	0.002% pet.	1285	148	11.5%
3	Pottassum dichromate	0.5% aq.	1585	132	8.3%
4	Cobalt chloride	1% pet.	1591	121	7.6%
5	p-Phenylenediamine	1% pet.	1260	78	6.2%
6	Mercuric chloride	0.05% aq.	1502	85	5.7%
7	Fragrance mix	8% pet.	1344	76	5.7%
8	Fradiomycin sulfate	20% pet.	1308	73	5.6%
9	Thiuram mix	1.25% pet.	1322	69	5.2%
10	Balsam of Peru	25% pet.	1333	68	5.1%
11	Thimerosal	0.05% aq.	1299	44	3.4%
12	Gold sodium thiosulfate	0.5% pet.	1486	45	3.0%

日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会
パッチテスト・プリックテスト 2011 沖縄ハンズオンセミナー

資料1

日時：1月15日（日） 10:00～16:00

場所：琉球大学医学部 講堂

沖縄県西原町字上原 207 番地

プログラム

9:30	開場		
9:55	Opening remark	ディレクター	松永佳世子
10:00～10:15	Pretest 「知ってるかな？パッチテスト・プリックテスト」		松永佳世子
10:15～11:15	第1部 講義（各パート講義 17分 質疑 3分）		
	1. どうしてパッチテストが必要なのか？	タスクフォース	足立厚子
	2. パッチテストの手技と判定	タスクフォース	伊藤明子
	3. パッチテストの結果の解釈と活かし方	タスクフォース	関東裕美
11:15～11:25	休憩		
11:25～12:25	第2部 講義（各パート講義 17分 質疑 3分）		
	4. 金属アレルギー	タスクフォース	足立厚子
	5. 化粧品皮膚炎	タスクフォース	関東裕美
	6. プリックテストの適応と実際	タスクフォース	矢上晶子
12:25～13:00	昼食		
13:00～15:00	第3部 実技コーナー		
	Station 1 パッチテスト絆創膏とアレルゲンの種類	タスクフォース	関東裕美
	Station 2 持参品パッチテストの貼り方	タスクフォース	伊藤明子
	Station 3 判定の仕方と解釈	タスクフォース	足立厚子
	Station 4 プリックテスト	タスクフォース	矢上晶子
15:00～15:20	Posttest		
15:20～16:00	反省会と修了書授与式	ディレクター	松永佳世子
16:00	Closing remark	琉球大学医学部皮膚科学	上里 博教授

※ 参加費無料 昼食はお弁当・お茶をご用意します。

主催：日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会

後援：鳥居薬品株式会社

後援：厚生労働科学研究補助金 免疫・アレルギー等予防・治療研究事業

金属アレルギーの革新的診断・予防・治療法の開発研究班

日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会

資料 2

パッチテスト・プリックテスト 2012 東北ハンズオンセミナー

日 時：3月25日(日) 10:00～16:00

場 所：仙台国際センター 小会議室 2

仙台市青葉区青葉山無番地

参加費：2,000円

プログラム

9:30	開場		
9:55	Opening remark	ディレクター	松永佳世子
10:00～10:10	Pretest		鷺崎久美子
10:10～11:10	<u>第1部 総論 (各パート講義 15分)</u>		
	1. 疫学	タスクホース	松永佳世子
	2. 手技	タスクホース	伊藤明子
	3. 判定・解釈	タスクホース	関東裕美
	4. プリックテスト	タスクホース	矢上晶子
11:10～11:20	休憩		
11:20～12:20	<u>第2部 各論 (各パート講義 15分)</u>		
	1. 化粧品	タスクホース	関東裕美
	2. 金属	タスクホース	鷺崎久美子
	3. 家庭用品	タスクホース	伊藤明子
	4. 医薬品	タスクホース	松永佳世子
12:20～13:30	昼食 (お弁当・お茶をご用意します。)		
13:30～15:00	<u>第3部 実技コーナー (各パート講義 10分 実技 20分)</u>		
	part 1 パッチテストの実技	タスクホース	松永佳世子 矢上晶子
	part 2 持参品パッチテストの貼り方	タスクホース	関東裕美 伊藤明子
	part 3 プリックテスト	タスクホース	矢上晶子
15:00～15:10	休憩		
15:10～15:20	Posttest		鷺崎久美子
15:20～15:30	質問箱の質問に対する回答		
15:30～15:40	修了書授与式	ディレクター	松永佳世子
15:40～16:00	Pre・Posttest 解説・総括・感想記入		
16:00	Closing remark	東北大学医学部皮膚科学 相場節也	

主催：日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会

共催：鳥居薬品株式会社

後援：厚生労働省科学研究補助金免疫・アレルギー等予防・治療研究事業

D. 考察

アレルギー性接触皮膚炎の全国調査は、これまで行われておらず、923例の大規模な調査を実施したことは有意義であった。アレルギー性接触皮膚炎の原因としては化粧品がトップで6割を占め、金属は7.6%であった。ジャパニーズスタンダードのPTによるニッケル、クロム、コバルト、水銀、金などの陽性率は14.2%から3%に分布する。すなわち、金属は身近に存在する最も頻度の高いアレルゲンであることがわかる。PTを行う症例では化粧品などによる接触皮膚炎が多く、金属による接触皮膚炎について、PTで確認する意欲が必ずしも高くないことも推定される。

今後は、金属の感作の原因製品を検討し、皮膚に直接接触する金属製品の規制の是非についても考えていく必要がある。歯科金属の感作についても感作頻度の高い、ニッケル、クロム、コバルトの使用、および水銀の使用の是非は検討が必要と思われた。

PTを正確に行える皮膚科医の数は必ずしも多くない。PTの理論や手技についても十分な実践教育が行われていないのが現状である。今回の沖縄のセミナーでは、はじめてPTを行った参加者が多く、これから、全国にセミナーを展開し、各県において、PTを正確に行える皮膚科医の教育を継続して行くことが重要と考える。

E. 結論と今後の予定

金属は2010年の全国調査で、最も重要なアレルゲン24種のうち上位を占めた。PTで確定診断したアレルギー性接触皮膚炎の原因製品のうち、7.6%が金属によるものであった。金属PTに必要な参考資料を作成できたので、今後、これを使って、全国で教育・普及のためのWSおよびセミナーを行う予定である。また、PTの精度向上の研究は、継続して行く必要がある。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 原著論文

1. Akaza N, Akamatsu H, Kishi M, Mizutani H, Nakata S, Matsunaga K.: Normal human epidermal keratinocytes react differently than HaCaT keratinocyte cell line on exposure to Propionibacterium acnes. *J Dermatol.* 38 (5): 499-502, 2011.
2. 鈴木加余子, 松永佳世子. パッチテストアレルゲンに関するアンケート 2010. *Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergy (1882-0123)* 5巻2号: 91-102, 2011.
3. Sasaki R, Suzuki K, Hayashi T, Inasaka H, Mtsunaga K.: Improvement of Chelitis granulomatosa after Dental Treatment. *Case Rep Dermatol.* 3: 151-154, 2011.
4. Suzuki K, Hirokawa K, Yagami A, Matsunaga K.: Allergic Contact Dermatitis from Carmine in Cosmetic Blush. *Dermatitis.* 122 (6): 348-349, 2011.
5. Suzuki K, Yagami A, Matsunaga K.: Allergic Contact Dermatitis caused by a skin-lightening agent, 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol. *Contact Dermatitis.* 66: 46-52, 2011

2) 総説論文

1. 矢上晶子, 松永佳世子.: パッチテストの基本手技と解釈 *医学のあゆみ* Vol. 240 No. 4: 321-326, 2011.
2. 矢上晶子, 松永佳世子.: 既成パッチテストテープはどこまで使えるか. *What's new in 皮膚科* 2012-2013;46-47.

2. 学会発表

国外学会

1. Kayoko Matsunga : Valuable 10 years experiences in Japan - setup and prevail the guideline. World Congress of Dermatology in Seoul South Korea 2011.
2. Kayoko Matsunga : OUTBREAK OF

- IMMEDIATE HYPERSENSITIVITY TO HYDROLYZED WHEAT PROTEINS IN 'CHA-NO-SHIZUKU'. World Congress of Dermatology in Seoul South Korea 2011.
3. Kayoko Matsunga : COSMETIC DERMATITIS IN RECENT YEARS IN JAPAN. The 11th APEODS & The 3rd CODFICTION in Chandigarh(INDIA).
 4. Kayoko Matsunga : OUTBREAK OF IMMEDIATE HYPERSENSITIVITY TO HYDROLYZED WHEAT PROTEINS IN 'CHA-NO-SHIZUKU'. The 11th APEODS & The 3rd CODFICTION in Chandigarh(INDIA).

国内学会

1. 西村景子、伊佐見真実子、矢上晶子、高橋正幸、三和拓人、森田雄介、小林東、佐野晶代、古田加奈子、美浦麻衣子、鈴木加余子、松永佳世子: 化粧品による接触皮膚炎を疑いパッチテストを行った症例 2010年のまとめ. 第36回日本化粧品学会.
2. 松永佳世子: 楽しくパッチテストをやってみよう. 札幌市皮膚科医会総会.
3. 松永佳世子: 「プリックテスト、パッチテストの実際とその適応となる疾患」について. 第5回相模原アレルギーセミナー
4. 松永佳世子: 職場で注意が必要な皮膚アレルギーの知識と対策. 平成23年度日本産業衛生学会東海地方会
5. 松永佳世子: 加水分解小麦末含有石鹼使用者に生じた小麦アレルギーの臨床的特徴. LATEX ALLERGY OAS フォーラム 2011 第16回ラテックスアレルギー研究会
6. 松永佳世子: ラテックスアレルギーについて正しい知識が得られたか?. LATEX ALLERGY OAS フォーラム 2011 第16回ラテックスアレルギー研究会
7. 西和歌子、沼田茂樹、西村景子、佐野晶代、矢上晶子、松永佳世子: アルメタ軟膏 R によるアレルギー性接触皮膚炎の1例. 第38回藤田保健衛生大学アレルギー勉強会.
8. 矢上晶子、佐野晶代、西村景子、小林東、森田雄介、廣川景子、松永佳世子. 加水分解小麦末含有石鹼使用者に生じた小麦アレルギーの臨床的検討. 第37回藤田保健衛生大学アレルギー勉強会
9. 松永佳世子: 接触皮膚炎 up-to-date. 浦安皮膚臨床懇話会学術講演会.
10. 松永佳世子: パッチテスト試薬 2011 共同研究中間報告. 第41回日本皮膚アレルギー接触皮膚炎学会: 共同シンポジウム
11. 矢上晶子、佐野晶代、西村景子、森田雄介、松永佳世子: Hevb6(プロヘベイン)により感作された職業性ラテックスアレルギーの1例. 第63回日本皮膚科学会西部支部学術大会
12. 太田理恵、西村景子、佐野晶代、岩田洋平、矢上晶子、松永佳世子: 納豆(発行大豆)により遅発性アレルギーの一例. 第63回日本皮膚科学会西部支部学術大会
13. 松永佳世子: 女性であることを10倍楽しむには! ~実際の診療現場において~. 第6回BMW研究会.
14. 松永佳世子: 最近話題の皮膚アレルギー-茶のしずく石鹼による即時型小麦アレルギー,接触皮膚炎 2010の動向-. 第18回岐阜アレルギー疾患研究会.
15. 松永佳世子: 思いもよらぬ接触皮膚炎の原因. 第75回日本皮膚科学会東京支部学術大会.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

分担課題：アトピー性皮膚炎と金属アレルギー

分担研究者：戸倉 新樹 浜松医科大学医学部皮膚科学 教授

研究協力者：鬼頭 由紀子 浜松医科大学 皮膚科学 助教

：坂部 純一 浜松医科大学 特別大学院生

：久保 利江子 産業医科大学 皮膚科 助教

：尾藤 利憲 神戸大学 皮膚科学 講師

研究要旨

アトピー性皮膚炎 (AD) のメカニズムは複雑であるが、通常の皮膚バリア異常に基づく外因性 AD だけではなく、内因性のものも存在する。内因性 AD は、血中 IgE が正常域であり、皮膚バリアが正常で外因性 AD とは異なった機序で発症していると考えられている。事実、外因性 AD では 44.4% にフィラグリンの遺伝子変異がみられるが、内因性 AD では 9.1% であり (正常人 3.7%)、有意に低頻度であった。内因性 AD における金属アレルギーの関与は、種々の傍証から推測されているが、明らかにされてこなかった。内因性 AD では IFN- γ 陽性 T 細胞が外因性 AD と比べ有意に増加し、血中 TARC/CCL17 が逆に低値であった。このことは内因性 AD では Th1 細胞も増加していることを示し、何らかの非蛋白抗原、例えば金属に接触過敏を有していることが想定された。外因性 19 名、内因性 17 名に種々の金属のパッチテストを実施したところ、内因性 AD 患者に陽性率が高く、とくにコバルトの陽性所見を得た。AD 患者には自己汗アレルギーをもつものがあるが、自己汗にアレルギー反応を示した 9 名の AD 患者において金属に対するリンパ球幼弱試験では 2 名、金属パッチテストで 1 名が陽性反応を示した。内因性 AD では汗中 Ni、Co、Cr 濃度が高い患者が存在した。金属アレルギーを有する患者は自己汗、しかも汗が含有する金属により AD の皮疹を悪化させている可能性が示唆された。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎 (AD) は均一の集団ではなく、大きくは外因性 (extrinsic) AD と内因性 (intrinsic) AD に分けられる。外因性 AD は外来蛋白アレルギーが原因とされ、IgE が高値であり、内因性 AD は IgE が正常である。両者間での根本的な差は何であるかは必ずしも明確ではなかったが、最近の AD 研究の進歩はこの 2 分別法に新たな光を当てようとしている。皮膚バリア異常とアレルギー反応の先行性は無いと思われていたが 1, 2)、2006 年に AD 患者にはフィラグリン遺伝子の変異 (loss of function) があるという報告がなさ

れ 3)、20%以上の日本人 AD でもフィラグリンの遺伝子変異をもつという 4)。つまり外因性 AD ではフィラグリンを典型とするバリア異常があって、アレルゲンが皮膚を通過しやすくなり、アレルギーが起こり、IgE は高値となる。一方、IgE 値が正常を示す AD の成因は、特異的 IgE の出現がないことから、恐らく蛋白抗原の経表皮透過性の亢進によるものではなく、その他の機序によるものと考えられて、外因性に対して内因性 AD と呼ばれてきた。内因性 AD の特徴を表 1 に示す。内因性 AD の病態は明確に判っていないが、AD 患者には金属アレルギーが多いという古くから

の観察とともに、金属が原因の一重要因子と目されている。これは pseudo-atopic dermatitis と呼ばれた病像・病態が、金属アレルギー特に Cr によるアレルギーであったことと関連を示す。加えて内因性 AD ではかゆみのメカニズムの異常、すなわちかゆみ過敏がある可能性は残される。

AD 患者の約半数が自己汗にアレルギー反応を示すこと、自己汗希釈液を用いた減感作療法で皮疹改善効果があることが判明している。一方、汗成分が金属を含有していること、経口摂取した金属が汗に漏出することなどが報告されており、手掌や頸部、腋窩、膝窩など多汗部位における皮疹の形成に汗もしくは金属の関与が予想される。上述の機序により AD の皮疹の増悪にも金属アレルギーの関与が考えられ、金属に皮膚が曝露する経路としては自己汗を通してである可能性が考えられる。

本研究の目的は、金属アレルギーの頻度について、内因性 AD を外因性 AD と比較検討すること、汗アレルギーと金属アレルギーの相関関係を調査すること、汗中の金属濃度を測定することにある。

B. 方法

1. 金属パッチテスト

ニッケル(Ni)、コバルト(Co)、六価クロム(Cr)、マンガン(Mn)、亜鉛(Zn)、金(Au)、鉄(Fe)、スズ(Sn)、水銀(Hg)、銅(Cu)、白金(Pt)、アルミニウム(Al)、銀(Cu)、インジウム(In)、イリジウム(Ir)を選択した。スタンダードの濃度でパッチテスターを用いて行った。

2. 金属に対するリンパ球幼弱化反応 金属パッチテスト陽性患者に対して、PBMC (2x10⁵/well) を 96 穴プレートで金属を希釈系列添加で 3 日間培養し、培養の最後 12 時間に 3H-チミジン (1 · Ci/well) を添加した。細胞をハーベスト後、液体シンチレーションカウンターにて 3H-チミジンの取り込みを測定した。

3. 汗アレルギー

自己汗を両腕から採取し、22 μm フィルターを通して精製し、滅菌生理食塩水にて 100 倍希釈し、0.02ml を皮内注射し、長径 10mm 以上の紅斑を生じた場合を陽性とした。

4. 汗の中に含まれる金属の測定

東北大平澤先生(分担研究者)に依頼し、汗に含まれる金属を ng/g の単位で測定した。

C. 研究結果

1. 内因性 AD と金属アレルギーとの関連

外因性 19 名、内因性 17 例について金属パッチテストを実施した。内因性 17 名中 9 名が Co に対して陽性反応を示し、外因性に比べ有意に多かった(表 1)。しかも女性が 6 名であった。内因性 AD は女性に多いことと一致し、金属アレルギー、とくに Co の重要性が示唆された。その他では、Cr、Ni の陽性率が高かった。

表 1. AD 患者における金属に対するパッチテストの陽性率

	外因性	内因性	Fischer's exact test
Cobalt	2/19 (10.5%, M0, F2)	9/17 (52.9%, M3, F6)	P=0.0103
Nickel	4/19 (21.1%, M0, F4)	5/17 (29.4%, M2, F3)	NS
Chrome	2/19 (10.5%, M0, F2)	4/17 (23.5%, M1, F3)	NS
Zinc	1/19 (5.3%, M1, F0)	1/17 (5.9%, M0, F1)	NS
Manganese	1/19 (5.3%, M0, F1)	2/17 (18.2%, M0, F2)	NS
Palladium	1/19 (5.3%, M0, F1)	1/17 (5.9%, M0, F1)	NS

金属パッチテスト陽性者にリンパ球幼弱化試験(LST)を行った。予備実験として金属アレルギーが判明している患者に対し、LSTを行った。その結果、従来観察されているように、Ni では陽性反応がしやすいものの、Co は陽性反応がでにくいことが判明した。内因性 AD の Cr パッチテスト陽性者に対して Cr の LST を行ったが陰性であり、Pa 陽性者にも LST を行ったがやはり陰性であった。従って、LST は Ni の陽性のみ得られ、他はパッチテスト陽性であっても LST 陽性所見は得られていない。また CTLA-4 を抗体点かによ

りブロックすると反応が得られ易いことも見出すことができた (Sugita K et al: Eur J Dermatol, in press)。一般にNiはin vitroの増殖反応に適した金属であるが、その他の金属は培養系の工夫であろう。

2. 汗アレルギーと金属

外因性AD患者20名、内因性AD患者5名で自己汗の皮内テストを行った。外因性11/20(55%)、内因性4/5(80%)が陽性反応を示した。8名で金属に対するLSTもしくは金属パッチテストを行い3名が陽性を示した。陽性患者はいずれも内因性AD患者であった。汗皮内テスト陽性者12名に対して減感作療法を行い、現在10名で症状改善をみている。

汗中の金属(Ni, Cr, Co)の定量を行った。内因性AD7名、外因性AD8名の汗を測定した。CrとCoは各群、個人間で有意差はみられなかったが、Niに関してはNiのLST陽性を示した内因性AD患者1名が722ng/gであり、とびぬけて高値を示した。その他CrまたはCoの汗中濃度が高い患者が1名ずついた(表2)。

表2. 汗アレルギーを有する内因性ADと外因性ADの汗中金属の比較

内因性AD						
Case	Age, Sex	Metal patch test	Ni (ng/g)	Cr (ng/g)	Co (ng/g)	
1	24, M	N.D.	76	30.17	<0.1	
2	23, F	positive (Ni)	413	18.94	<0.1	
5	30, M	positive (Ni, Cr, Co)	722	17.35	2.7	
10	33, F	positive (Ni)	N.D.	N.D.	N.D.	
11	9, F	positive (Ni)	203	26.2	N.D.	
24	29, M	N.D.	119.4	6.24	<0.1	
27	37, F	positive (Cr, Co)	136.5	132.4	0.15	
外因性AD						
3	17, F	negative	121	69.62	<0.1	
4	28, M	negative	24	4.5	<0.1	
6	33, F	N.D.	45	6.38	<0.1	
7	23, F	negative	145	9.09	<0.1	
8	10, M	negative	55	26.82	<0.1	
23	22, F	positive (Ni, Cr, Co)	247.14	2.56	<0.1	
26	15, M	N.D.	14.8	1.92	<0.1	
28	26, M	negative	74.3	5.52	0.43	

3. 金属アレルギー症例の蓄積

産業医大(20例)、藤田保健衛生大(4例)、京都大(7例)、浜松医大(5例)の計36例における疾患別症例数は以下であった(表3)。

表3. 金属アレルギーの疾患別症例数

疾患	男	女
アトピー性皮膚炎	2	1
術前(整形外科/歯科/循環器)	3	9
掌蹠膿疱症		5
接触皮膚炎	1	8
扁平苔癬		1
クインケ浮腫		1
慢性口唇炎		2
その他	2	1

※術前の方は、多くが金属アレルギーを自覚
※その他には、人工股関節術後に全身型金属アレルギーを発症した方1名含む

パッチテストの陽性者数は以下であった(表4)。

表4. パッチテストの陽性者数

	男	女
塩化アルミニウム		2
テトラクロロ金塩酸		1
塩化第二スズ	1	3
塩化第二鉄	1	2
ヘキサクロロ白金酸(浜松、京大では塩化白金酸)	1	5
塩化パラジウム		7
三塩化インジウム		
四塩化イリジウム		4
塩化亜鉛	3	11
塩化マンガン	2	6
臭化銀		2
コントロール		
硫酸クロム		4
塩化コバルト	2	7
塩化第二水銀		4
硫酸ニッケル	2	15
重クロム酸カリウム	2	3
硫酸銅		1
金チオ硫酸ナトリウム		2
プラチナ	2	1

最近の浜松医大での症例とパッチテストの結果は以下であった(表5)。

表5. 最近の浜松医大での金属アレルギー症例とパッチテスト

症例	年齢/性	診断	パッチテスト
1	28/女	接触皮膚炎(指輪)	Co+, Pt++ (2)
2	51/女	扁平苔癬	Pt, Mn, Ag, Zn, Co, Sn (2,7)
3	37/女	接触皮膚炎(アクセサリー)	Ni++, Pd+, Pt+ (2,7)
4	58/女	肉芽腫性口唇炎	Mn+, Pd+ (2,7)
5	43/女	手足湿疹(金属加工業)	Ir+, Pt+- (2)
6	22/女	内因性AD	Ni++, Co++ (2,7)
7	16/女	内因性AD	Ni+ (2,7)
8	17/女	接触皮膚炎(ピアス)	9種? (1.5)

()内は判定日(日)

D. 考察

内因性 AD の原因としての金属アレルギーの存在が示唆された。古くから、Ni、Cr、Co はアレルギーを起こす 3 大金属と言われており、その他 Sn、Mn、Zn、Hg なども AD あるいは自家感作性皮膚炎などで陽性率が高いと言われてきた。内因性 AD が女性に多く、パッチテストでもっとも陽性率が高かった Co 陽性者 5 名がすべて女性であったことは興味深い。LST は金属によって向き不向きがあり、とくに溶解の問題は大きい。本研究実施中に、汗アレルギーの患者が金属アレルギーにもなりやすいとの示唆も得た。元来、汗には高濃度の金属が含まれていることが言われており、それを裏づけている。現在、汗アレルギーの患者に減感作療法を実施しており、これが金属アレルギーの克服に繋がることも期待している。

E. 結論

内因性 AD の原因・病態は金属アレルギーが一重要因子である。AD は Th2 病といわれる。しかしそれだけでは病態を説明できない。全身の免疫状態が Th2 に変調しているのは確かとしても、皮膚炎形成には Th1 サイトカインとくに IFN- γ の存在なくしては成立するのが困難だからである。病原性 T 細胞は、IFN- γ のソースであるべきこと、Th2 細胞の性格をもつことを満足させねばならない。あるいは Th1・Th2 両者を統合して促進させる T 細胞、例えば Th17 細胞を病態に参加させることが必要となる。内因性 AD では外因性 AD で重要な Th2 細胞/Th17 細胞とともに、Th1 細胞が重要であることが示唆された。

内因性 AD は皮膚バリア機能が正常であり、バリア異常に基づく蛋白アレルギーが発症に絡む外因性 AD とは異なる。蛋白抗原は Th2 を誘導しやすいことを考えると、内因性 AD の抗原は蛋白抗原以外のものであって、Th1 も誘導しやすい抗原かもしれない。その意味において金属アレルギーが多いことと符号する。内因性 AD は女性に多く、コバルトアレル

ギーは女性に多い。Pseudo-atopic dermatitis が金属によって発症していたという観察は、現在も非常に重要な知見と思われる。

衛生環境仮説では、児のすぐ上に兄がいること、児がデイケアセンターに早くからあずけられることが、AD の発症を抑制すると考えられている。これは細菌成分などに曝された場合免疫状態は Th1 に傾き、それによって Th2 病の発症が妨げられるという説である。ドイツでの研究で早くからデイケアセンターに入所させた児には内因性 AD が多いという。これは見方を変えれば、外因性 AD が Th2 優位のため、その発症が抑制され、比較的の内因性 AD 割合が多くなると解釈することもできる。

AD 患者はかなりの割合で汗アレルギーを有していることが判明しているが、今後は原因成分の中でも金属が重要と考えられる。汗中の金属成分の測定、AD 個人間での比較、金属負荷後の用量の変動などの調査を検討している。内因性 AD 患者で汗アレルギーを有する患者は金属アレルギーも合併している可能性が示唆された。金属の体外への排出経路として汗が考えられ、AD 患者の皮疹の形成機序を解き明かすヒントになる可能性がある。AD 患者における金属アレルギー、汗アレルギーの検討は、増悪因子の除去のみならず、減感作療法をはじめとする新たな治療展開の可能性を秘めている。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 原著論文

1. Sawada Y, Hino R, Hama K, Ohmori S, Fueki H, Yamada S, Fukamachi S, Tajiri M, Kumo R, Yoshioka M, Nakashima D, Sugita K, Yoshiki R, Shimauchi T, Mori T, Izu K, Kobayashi M, Nakamura M, Tokura Y: The type of skin eruptions is an

- independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 117: 3961-3967, 2011.
2. Fukamachi S, Mori T, Sakabe J-I, Shiraishi N, Kuroda E, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y: Topical cholecystokinin depresses itch-associated scratching behavior in mice. *J Invest Dermatol* 131: 956-961, 2011.
 3. Fukamachi S, Bito T, Shiraishi N, Kobayashi M, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y: Modulation of semaphorin 3A expression by calcium concentration and histamine in human keratinocytes and fibroblasts. *J Dermatol Sci* 62: 118-123, 2011.
 4. Bito T, Sumita N, Ashida M, Budiyo A, Ueda M, Ichihashi M, Tokura Y, Nishigori C: Inhibition of epidermal growth factor receptor and PI3K/Akt signaling suppresses cell proliferation and survival through regulation of Stat3 activation in human cutaneous squamous cell carcinoma. *J Skin Cancer* 2011: 874571, 2011.
 5. Kobayashi M, Nakagawa T, Fukamachi K, Nakamura M, Tokura Y: Efficacy of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and nadifloxacin: A randomized study. *J Dermatol*. 38: 1163-1166, 2011.
 6. Kasuya A, Fujiyama T, Shirahama S, Hashizume H, Tokura Y: Decreased expression of homeostatic chemokine receptors in intravascular large B-cell lymphoma: A study of three cases. *Eur J Dermatol* (in press).
 7. Nakamura M, Sugita K, Sawada Y, Yoshiki R, Hino R, Tokura Y: High levels of activation-induced cytidine deaminase expression in adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Dermatol* 165: 437-439, 2011.
 8. Nakamura M, Iwata S, Kimura H, Tokura Y: Elevated expression of activation-induced cytidine deaminase in T and NK cells from patients with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Eur J Dermatol* 21: 780-782, 2011.
 9. Kobayashi M, Tokura Y: Downmodulatory effects of cetirizine and levocetirizine on cytokine/chemokine production and CD54 expression in keratinocytes. *J Dermatol* 38: 717-719, 2011.
 10. Hino R, Kabashima R, Kawakami C, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y: Circulating Th17 cell fluctuation in psoriatic patients treated with topical calcipotriol and betamethasone butyrate propionate. *J Eur Acad Dermatol Vnereol* 25: 242-244, 2011.
 11. Sugita K, Kabashima R, Kawakami C, Nakamura M, Tokura Y: Therapeutic efficacy of mizoribine for discoid lupus erythematosus with normalized frequency of circulating T helper 17 cells. *Clin Exp Dermatol* 36: 315-317, 2011.
 12. Sugita K, Kabashima K, Tokura Y: Characterization of Peripheral Natural Killer Cells and their Reduction in Drug-induced Hyper-sensitivity Syndrome. *Acta Derm Venereol* 92: 83-84, 2012.
 13. Sugita K, Kabashima K, Sawada Y, Haruyama S, Yoshioka M, Mori T, Ogasawara K, Tokura Y: Blocking of CTLA-4 on lymphocytes improves the sensitivity of lymphocyte transformation test in a patient with nickel allergy. *Eur J Dermatol* (in press).
 14. Park K, Mori T, Nakamura M, Tokura Y: Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo. *Eur J Dermatol* 21: 135-136, 2011.
 15. Abe-Mukumoto S, Mori T, Sakabe JI,

- Fukamachi S, Nakamura M, Kabashima K, Tokura Y: Molecular Mapping of Lymph Node Metastases by Real-Time RT-PCR in Two Melanoma Patients. *J Dermatol* 38: 1202-1205, 2011.
16. Ohmori S, Nakamura M, Hino R, Kobayashi M, Tokura Y: Inflammatory cytokine expression in the skin lesions of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Rheumatology* 51: 196-199, 2012.
 17. Nakajima S, Watanabe H, Tohyama M, Sugita K, Iijima M, Hashimoto K, Tokura Y, Nishimura Y, Doi H, Tanioka M, Miyachi Y, Kabashima K: High-Mobility Group Box 1 Protein (HMGB1) as a Novel Diagnostic Tool for Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. *Arch Dermatol* 147: 1110-1112, 2011.
 18. Ito T, Tokura Y: Alopecia areata triggered or exacerbated by swine flu virus infection. *J Dermatol* (in press).
 19. Funai N, Machida S, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y: Multiple milia and comedones as a skin manifestation of systemic amyloidosis. *Eur J Dermatol* 21: 638-639, 2011.
 20. Kito Y, Ito T, Hashizume H, Tokura Y: High-dose Intravenous Immunoglobulin Monotherapy for Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. *Acta Derm Venereol* 92: 100-101, 2012.
 21. Kito Y, Hashizume H, Tokura Y: Rosacea-like demodicosis mimicking cutaneous lymphoma. *Acta Derm Venereol* (in press).
 22. Tatsuno K, Yagi H, Tokura Y: Eruptive milium-like syringoma showing eccrine duct origin of milia. *J Dermatol* (in press).
 23. Kasuya A, Fujiyama T, Hashizume H, Inuzuka M, Tokura Y: Histiocytoid Sweet's syndrome associated with t(9;22)(q34;q11)-positive chronic myelogenous leukemia: Immature granulocytic origin of histiocytic cells. *Int J Dermatol* (in press).
 24. Kasuya A, Hashizume H, Tokura Y: Haemodialysis-induced pseudoporphyria successfully treated with glutathione. *Eur J Dermatol* (in press).
 25. Ikawa T, Kasuya A, Hirakawa S, Tokura Y: Raynaud's phenomenon, digital gangrene and hypergammaglobulinemic purpura occurring in a patient with IgG4-related disease. *Br J Dermatol* 165: 1359-1366, 2011.
 26. Sakabe J-I, Yoshiki R, Sugita K, Haruyama S, Sawada Y, Kabashima R, Bito T, Nakamura M, Tokura Y: Connexin 26 (GJB2) mutations in keratitis-ichthyosisdeafness (KID) syndrome presenting with squamous cell carcinoma. *J Dermatol* (in press).
 27. Nakamura M, Tokura Y: Superficial angiomyxoma on the scrotum of a child. *Pediatr Dermatol* 28: 200-201, 2011.
 28. Nakamura M, Fukamachi S, Tokura Y: Acute onset disseminated superficial porokeratosis associated with exacerbation of diabetes mellitus due to development of anti-insulin antibodies. *Dermatoendocrinol* (in press).
 29. Nakamura M, Tokura Y: Congenital onychodysplasia of the index finger in a child with meconium aspiration syndrome. *Int J Dermatol* (in press).
 30. Nakamura M, Tokura Y: Methylmalonic aciduria presenting with recurrent multiple molluscum contagiosum lesions. *Dermatoendocrinol* (in press).
 31. Bito T, Kabashima R, Sugita K, Tokura Y: Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia on the leg successfully treated with Th2 cytokine inhibitor suplatast