

別添1

厚生労働科学研究費補助金
免疫・アレルギー疾患政策研究事業

金属アレルギーの新規管理法の確立に関する研究

令和6年度 総括研究報告書

研究代表者 矢上 晶子

令和7(2025)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
金属アレルギーの新規管理法の確立に関する研究	----- 1
矢上 晶子	

厚生労働科学研究費補助金(免疫・アレルギー疾患政策研究事業)
総括研究報告書

金属アレルギーの新規管理法の確立に関する研究

研究代表者 矢上 晶子 藤田医科大学 医学部 総合アレルギー科 教授

研究要旨

金属アレルギーは苦慮する国民が潜在的に多いことが推測され、また、皮膚科、歯科、整形外科、循環器内科、脳神経外科間で連携した診療(診断や生活指導)が必要な疾患である。しかし、金属アレルギー診療の問題点として、患者が受診しても各診療科で適切な対応がなされず漫然と観察されている状況がある。その要因として、最も有用とされるパッチテストの普及が十分ではないこと、それに伴い、金属アレルギーの診療に必要な多科連携が希薄になっていることが挙げられる。本研究は、専門性の高い各診療科医師や管理栄養士による研究班を構築し、まず、金属アレルギー診療で患者自身、そして医療施設での問題点を抽出し、さらに、それらの解決に向けて、診断法の確立、国内外の金属アレルギーの情報を収集し整理し、金属アレルギーの診療・管理法を構築することを目的としている。

これまで、2022年度には一般国民における金属アレルギーの実態を調査、2023年度は、全国の皮膚科医、歯科医、循環器内科医へ向けた金属アレルギー診療に関する実態調査を行い、現在の金属アレルギー診療・治療に関する現状を明らかにしてきた。今年度は、実際の金属アレルギー診療において推奨すべきパッチテスト試薬を検討するため、日本接触皮膚炎研究班:JCDRG(日本皮膚免疫アレルギー学会)班員所属施設において、前年度に検討し決定した『金属アレルギー試薬シリーズ』各試薬のパッチテスト陽性率を調査した。

本研究では、全国18施設の協力を得て、金属アレルギーが疑われた345例(男性61例、女性282例、性別無回答2例)に対し、金属試薬シリーズを用いたパッチテストを実施した。対象者の年齢は10歳未満から80歳代以上にわたり、全体の平均年齢は48.4歳(男性45.1歳、女性49.1歳)であった。

陽性率が最も高かった金属はパラジウム(15.9%)であり、次いでコバルト(11.5%)、亜鉛(7.3%)、インジウム(6.3%)、銅(5.4%)、クロムおよび銀(各2.7%)、ニオブ(1.8%)の順であった。

性別による比較では、パラジウム(男性12.1%、女性16.8%)、インジウム(男性1.7%、女性7.4%)、銀、ニオブにおいて女性の陽性率が高く、装飾品や化粧品との接触機会の多さが関与していると推察された。一方、コバルト(男性13.3%、女性11.1%)、銅、鉄、バナジウムでは男性の陽性率が高く、職業性曝露や医療材料の使用が一因と考えられた。

陽性率が1%未満であった金属は、マンガン、白金、イリジウム、スズ、アルミニウム、タンタル、タングステン、ガリウム、ルテニウム、モリブデン、ジルコニウム、チタンなどであり、これらによる感作頻度は極めて低かった。

本研究で陽性率が最も高かったパラジウム(15.9%)は、ニッケルとの交差感作が知られており、装飾品や歯科金属を介した曝露が主な感作経路と考えられる。次いで高かったコバルト(11.5%)は、日用品や職業性資材への広範な使用が背景にあり、非職業性・職業性の両面から感作されやすい金属である。

一方、亜鉛(7.3%)は医療・生活製品に広く含まれており、陽性率は比較的高かったが、使用された塩化亜鉛は刺激性も強く、一部の陽性反応が刺激反応である可能性もあるため、慎重な判定が求められる。インジウム(6.3%)はスマートデバイスや歯科材料を介した曝露が想定され、特に女性で陽性率が高かった。銅(5.4%)や銀(2.7%)も、日用品や歯科補綴材など多様な接触経路を通じて感作の要因となっていた。

なお、ニッケルおよび金は、これまでの日本接触皮膚炎研究班(日本皮膚免疫アレルギー学会)のジャパニーズベースラインシリーズ(JBS2015)の調査において常に高い陽性率を示しており、2023年度の報告でもニッケル25.2%、金26.7%と、極めて高頻度な感作アレルゲンである(https://www.jsca.org/img/pdf/JBS2015_250124.pdf)。両金属試薬はJBS2015に含まれ、現在はスクリーニング検査としてパッチテストパネル(S)により広く貼付されていることから、本研究の金属試薬シリーズからは除外した。しかし、これらの金属は金属アレルギー診療における主要アレルゲンであることに変わりなく、金属アレルギー診断においては当然に試薬シリーズの一部として貼付・評価すべき対象である。

性別による陽性率の違いは、生活習慣や接触機会の差を反映していた。パラジウム、インジウム、銀、ニオブなどは装飾品や化粧品を介した曝露が多く、女性で高い陽性率を示した。一方、コバルト、銅、鉄、バナジウムなどは職業性曝露との関連が深く、男性で高い陽性率が認められた。

陽性率が1%未満であった金属(マンガン、白金、イリジウム、スズ、アルミニウム、タンタル、タングステン、ガリウム、ルテニウム、モリブデン、ジルコニウム、チタン)については、一般的なスクリーニングでは優先度は低いと考えられるが、特定の職業や製品への曝露が明らかな症例では、個別に評価すべき対象となり得る。

日本では金属アレルゲンに対する製品表示や溶出規制が不十分であり、公的対策の整備が急務である。また、歯科補綴材や医療機器に起因する感作例も多く、皮膚科と歯科など他診療科との連携による包括的な対応が重要である。今後、予期せぬ金属アレルゲンの見落としを防ぐためにも、金属シリーズを含むパッチテストの広範な活用が推進されることが望まれる。

【研究分担者】

加藤 則人	京都府立医科大学 大学院 医学研究科 皮膚科学 教授
伊莉 裕二	東海大学 医学部 循環器内科 教授
江草 宏	東北大学 大学院 歯科研究科 歯科補綴学 教授
鈴木 加余子	藤田医科大学 医学部 総合アレルギー科 准教授

A. 研究目的

金属アレルギーは、金属が皮膚や粘膜に接触し、溶出した金属イオンが体内に取り込まれることで起きる遅延型(IV型)アレルギーである。臨床型には、金属が接触した皮膚局所に生じるアレルギー性接触皮膚炎と、食品や歯科金属に含まれた微量金属が体内に吸収されて全身の皮膚に汗疱状湿疹、多形慢性痒疹、掌蹠膿疱症などを生じる全身型金属アレルギーがある。小児から成人に幅広く発症するが、本邦において金属アレルギーに特化した疫学調査報告はない。申請者らが1994年以降実施している『接触皮膚炎の主要アレルゲンに関する疫学調査(パッチテスト:PTの陽性率)(URL:

https://www.jsca.org/docs/useful_info/JSA_ResearchData.pdf』では、硫酸ニッケル(Ni)、金チオ硫酸ナトリウム(Au)などの金属の陽性率が高く、潜在的に金属アレルギーに苦慮する国民が多いことが推測される。

金属は装飾品等の生活用品のみでなく、歯科、整形外科、循環器内科、脳神経外科等の医療材料にも多く使用されており、金属アレルギー患者に対しては複数の診療科で連携した診療及び診断と生活指導が必要である。

一方、金属アレルギー診療の問題点として、患者が受診しても各診療科で適切な対応がなされず漫然と観察されている状況がある。その要因として、金属アレルギーの診断に最も有用であるin vivo検査のPTで使用する検査試薬が国内で入手しづらい点が挙げられる。PT用検査試薬は医薬品に分類され、現在保険収載されている試薬は21品目(佐藤製薬、鳥居薬品)のみであり、チタン化合物を含むその他の金属試薬は国内では販売されていない。十分な検査が施行できないことから金属アレルギーの診療に必要な多科連携が希薄になっていることが推測される。本研究は、専門性の高い各診療科医師や管理栄養士による研究班を構築し、まず、金属アレルギー診療で患者自身、そして医療施設での問題点を抽出する。さらに、それらの解決に向けて、診断法の確立、国内外の金属アレルギーの情報を収集し整理し、金属アレルギー

の診療・管理法を構築することを目的としている。

今年度は、実際の金属アレルギー診療において推奨すべきパッチテスト試薬の検討、および最終目標である、金属アレルギー診療におけるマニュアル作成に着手した。

B. 研究方法

- パッチテスト実施者:特定臨床研究『化粧品等のアレルギー確認方法確立に関する研究』共同研究機関かつ、JCDRG 班員所属施設・所属診療科の医師
- パッチテストの対象者:特定臨床研究『化粧品等のアレルギー確認方法確立に関する研究』共同研究機関かつ、JCDRG 班員所属施設・所属診療科にて金属によるアレルギー性接触皮膚炎が疑われパッチテストを施行した患者
- 調査期間:2024年1月17日より2024年7月20日(貼付終了日)
- 調査方法:倫理的配慮に基づき、対象者に『金属アレルギー試薬シリーズ(添付資料参照)』を用いてパッチテストを実施。貼付48時間後(day2)、72時間または96時間後(day3またはday4)、可能な限り1週間後(day7)に、International Contact Dermatitis Research Group(ICDRG)判定基準に従い判定した結果をパッチテスト実施者が研究事務局に送付し集計した。

(倫理面への配慮)

本研究調査を実施するにあたり、藤田医科大学臨床研究審査委員会に承認を得たうえで実施した(藤田医科大学臨床研究審査委員会 承認番号:CR25-003)。

研究対象者においては、事前調査時に研究に関する情報(研究の概要・目的、研究機関の名称並びに研究機関の長及び研究責任者の氏名、利益相反について、研究対象者及びその関係者からの相談窓口等)を掲載し、研究協力についての可否を問う設問に回答をすることで研究参加への同意を得ている。

C. 研究結果

本研究では、全国18施設の協力を得て、金属アレルギーが疑われる345例(男性61例、女性282例、性別無回答2例)に対し、金属試薬シリーズを用いたパッチテストを実施した。対象者の年齢は10歳未満から80歳代以上にわたり、全体の平均年齢は48.4歳(男性45.1歳、女性49.1歳)であった。

各試薬の陽性率は表1のとおりであった。

表1 『金属アレルギー試薬シリーズ』各試薬陽性率

アレルギー		濃度	基剤	male				female				total		
				陽性	陰性	total	陽性率	陽性	陰性	total	陽性率	陽性	全体数	陽性率
1	cobalt (II) chloride hexahydrate	1%	pet	8	52	60	13.3%	30	241	271	11.1%	38	331	11.5%
2	potassium dichromate	0.5%	pet	1	59	60	1.7%	8	263	271	3.0%	9	331	2.7%
3	manganese (II) chloride	0.5%	pet	0	60	60	0%	1	269	270	0.4%	1	330	0.3%
4	ammonium tetrachloroplatinate	0.25%	pet	0	60	60	0%	3	268	271	1.1%	3	331	0.9%
5	indium (III) chloride	1%	pet	1	59	60	1.7%	20	251	271	7.4%	21	331	6.3%
6	iridium(III) chloride	1%	pet	0	60	60	0%	1	269	270	0.4%	1	330	0.3%
7	copper sulphate	2%	pet	4	56	60	6.7%	14	258	272	5.1%	18	332	5.4%
8	silver nitrate	1%	aq	1	59	60	1.7%	8	263	271	3.0%	9	331	2.7%
9	ferric chloride	2%	aq	1	59	60	1.7%	3	268	271	1.1%	4	331	1.2%
10	tin (II) chloride	0.5%	pet	0	60	60	0%	2	268	270	0.7%	2	330	0.6%
11	aluminum hydroxide	10%	pet	1	59	60	1.7%	0	271	271	0%	1	331	0.3%
12	tantal	1%	pet	0	60	60	0%	0	270	270	0%	0	330	0%
13	vanadium pentoxide	10%	pet	3	57	60	5.0%	3	267	270	1.1%	6	330	1.8%
14	wolfram	5%	pet	0	60	60	0%	1	269	270	0.4%	1	330	0.3%
15	niobium (V) chloride	0.2%	pet	0	60	60	0%	6	265	271	2.2%	6	331	1.8%
16	gallium oxide	1%	pet	0	60	60	0%	0	270	270	0%	0	330	0%

17	ruthenium	0.1%	pet	0	60	60	0%	1	270	271	0.4%	1	331	0.3%
18	ammonium heptamolybdate (VI)	1%	pet	0	60	60	0%	0	270	270	0%	0	330	0%
19	molybdenum (V) chloride	0.5%	pet	1	59	60	1.7%	0	270	270	0%	1	330	0.3%
20	zirconium (IV) oxide	0.1%	pet	0	60	60	0%	0	270	270	0%	0	330	0%
21	titanium	1%	pet	0	60	60	0%	0	271	271	0%	0	331	0%
22	titanium (IV) oxide	0.1%	pet	0	60	60	0%	1	270	271	0.4%	1	331	0.3%
23	ZINC CHLORIDE	1%	pet	4	54	58	6.9%	19	237	256	7.4%	23	314	7.3%
24	Palladium(II)chloride	2%	pet	7	51	58	12.1%	44	218	262	16.8%	51	320	15.9%

陽性率が最も高かった金属はパラジウム(15.9%)であり、次いでコバルト(11.5%)、亜鉛(7.3%)、インジウム(6.3%)、銅(5.4%)の順であった。また、クロムおよび銀はともに2.7%、ニオブは1.8%の陽性率を示した。

性別による比較では、パラジウム(男性12.1%、女性16.8%)、インジウム(男性1.7%、女性7.4%)、銀、ニオブにおいて女性の陽性率が高く、装飾品や化粧品等による接触機会の多さが影響している可能性が示唆された。一方、コバルト(男性13.3%、女性11.1%)、銅、鉄、バナジウムでは男性の陽性率が高く、職業性曝露や医療機器等との接触が一因と考えられた。

陽性率が1%未満であった金属は、マンガン、白金、イリジウム、スズ、アルミニウム、タンタル、タングステン、ガリウム、ルテニウム、モリブデン、ジルコニウム、チタンなどであり、これらの金属による感作は稀であった。以上より、金属アレルギーによって陽性率や性差が大きく異なることが確認され、金属アレルギー診療においては、患者背景に応じた試薬の選定が重要であることが示唆された。

D. 考察

(1)パッチテストの陽性率が高い順に、パラジウム(15.9%)、コバルト(11.5%)、亜鉛(7.3%)、インジウム(6.3%)、銅(5.4%)、クロム、銀(ともに2.7%)であった。以下に、各試薬について考察する。

1) Palladium(II) chloride (パラジウム) : 陽性率 15.9% (男性:12.1%、女性:16.8%)

パラジウムは、ニッケルとの交差感作が報告されている代表的な金属アレルギーであり、今回のパッチテストにおいても陽性率は15.9%と高値を示した。この高い陽性率は、単独の感作に加え、ニッケルとの交差反応を反映している可能性がある。装飾品やアクセサリ(ピアス、指輪、時計の裏蓋など)に広く使用されており、耳や首指などの皮膚が薄く発汗しやすい部位への長時間接触を通じて感作されるリスクがある。また、歯科領域においては、保険診療で一般的に用いられる金銀パラジウム合金(金12%、銀50%、パラジウム20%、銅17%)に含まれており、クラウン、ブリッジ、インレー、義歯の金属床などを通じた長期的な粘膜接触も重要な曝露経路である。

アクセサリ類の使用歴や歯科治療歴に関する詳細な問診が重要である。

2) Cobalt(II) chloride hexahydrate: 陽性率 11.5% (男性:13.3%、女性:11.1%)

コバルトは、塗料・顔料、ステンレス鋼、磁石などの金属合金、乾燥剤のインジケータとして広く利用されており、日常生活および職業環境において多様な接触機会が存在する。特に日常生活では、腕時計の裏蓋、ベルトのバックル、金属ボタンといった衣類や装飾品が接触源となりやすい。また、人工関節や歯科インプラント材料としてコバルト・クロム合金が用いられることもあり、医療機器を介した長期的な曝露も感作の一因となる。このように、コバルトに対する感作は非職業性・職業性いずれにおいても成立しうる。

金属製品の使用歴、職業歴(建設業、機械加工、陶芸・絵付けなど)、生活習慣の詳細、および金属製医療材料の使用歴に関する包括的な問診が不可欠である。

3) 塩化亜鉛(Zinc chloride): 陽性率 7.3%(男性: 6.9%、女性: 7.4%)

亜鉛は必須微量元素であり、医療用製品や日用品、さらには歯科材料などに幅広く使用されているが、亜鉛に対するアレルギー性接触皮膚炎の報告は比較的稀である。既報告例としては、亜鉛サプリメント摂取に伴う全身性接触皮膚炎(Keisuke Yamazaki, et al. *Int J Dermatol.* 2022 Nov;61(11):e449-e450)、および銀製スプリントに含まれる亜鉛による局所的なアレルギー性接触皮膚炎(Nerea M A Bratteland et al. *Contact Dermatitis.* 2024 Oct;91(4):344-346)があるが稀である。今回、塩化亜鉛 1% pet を用いたパッチテストでは、陽性率が 7.3%と比較的高値を示した。しかしながら、塩化亜鉛は腐食性および刺激性が高い化合物であるため、観察された陽性反応の一部はアレルギー反応ではなく、刺激反応(irritant reaction)による可能性は否定できない。よって、真の感作を判断するためには反復塗布試験(ROAT: Repeated Open Application Test)などによる追加評価が必要であり、慎重な解釈が求められる。

4) Indium (III) chloride (6.3%) (男性: 1.7%、女性: 7.4%)

Indium (III) chloride 1% pet.の全体の陽性率は 6.3%であるが、女性の陽性率が高く 7.4%(男性 1.7%)に達した。この性差の背景には、日常生活におけるインジウムとの接触機会の違いが関与している可能性が考えられるが製品を挙げることは困難であった。スマートフォン、タブレット、PC 等のタッチパネルには、酸化インジウムスズ(ITO)が導電性膜として使用されており、これらの電子機器との日常的かつ長時間の接触は感作の一因となり得る。加えて、インジウムは歯科用貴金属合金にも広く使用されており、その含有率は合金の種類により異なる。たとえば、金銀パラジウム合金では 0.05~1%、金合金(白金加金を含む)で 0.2~5%、銀合金で最大 7%、陶材焼付用貴金属合金で 0.5~8%、ろう着合金では 2~7%のインジウムが含有されるとされる。これらの合金においてインジウムは接着性や鑄造性の向上を目的として添加されている。日本国内における歯科用途での年間インジウム使用量は数百 kg 規模とされており、歯科補綴材料を通じた長期的な暴露がインジウムの感作の要因となる可能性も示唆されている

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001v0r8-att/2r9852000001v0vg.pdf>。

5) Copper sulphate 2%pet (硫酸銅) (5.4%): (男性: 6.7%、女性: 5.1%)

銅はその抗菌性、導電性、耐久性の高さから、水道管や給湯設備の配管、銅鍋ややかんなどの調理器具、抗菌加工が施されたマスクや靴下などの繊維製品に含まれる。近年では、抗菌目的で銅を含有したドアノ

ブカバーやタッチパネル用フィルムの使用も増加しており、さらに、インテリア雑貨や装飾品、家電内部の配線部品などにも用いられている。また、歯科領域では補綴装置や歯科用合金に含まれることがあり、歯科材料を通じた暴露の可能性も否定できない。

欧州においては、銅は標準的なベースラインシリーズには含まれていないものの、特定の施設では追加アレルゲンとして Copper sulphate 1% Petrolatum が使用され、陽性率はおおよそ 1~2.5%であり、他の主要金属アレルゲン(ニッケル、コバルト、クロム)に比べるとやや低い、一定の感作率を呈している(Uter W, et al., *Contact Dermatitis*, 2020)。一方、北米の報告では Copper sulphate 1%あるいは 2.5% Petrolatum が使用され、陽性率は 1~3%程度である(Zug KA, et al., *Dermatitis*, 2009; Warshaw EM, et al., *Dermatitis*, 2019)。市販金属試薬では Copper sulphate 1%Pet と Copper sulphate 1%水溶液の2種類があるが(ともに SmartPractice 社)、本試験では刺激反応の影響を回避するためワセリン基剤を選択した。

6) Silver nitrate 1%aq: 2.7%(男性: 1.7%、女性: 3.0%)

硝酸銀は代表的な銀化合物の一つであり、医療・工業・日用品などで使用されている。工業用途では、写真感光材料、鏡の製造、銀メッキ、半導体工程などに使用され、日用品においては、染毛剤、繊維製品、殺菌剤、防臭加工品などに使用され、それらを介した暴露が想定される。さらに、銀は歯科用金属材料にも広く使用されており、とくに金銀パラジウム合金では銀の含有量は 50%程度が多い。また、金合金にも 10~20%程度添加されており、機械的強度や鑄造性、加工性の向上に寄与している。本試験では、硝酸銀 1%aq を用いたパッチテストにおいて、全体の陽性率は 2.7%、女性では 3.0%、男性では 1.7%と、女性の陽性率がやや高い傾向を示した。この性差の要因としては、銀を含む装飾品やアクセサリ(ピアス、ネックレス等)との接触機会が女性に多いことが挙げられる。加えて、染毛剤や化粧品などの化学製品に微量に含まれる銀化合物との長期的・断続的な接触も、女性における銀感作リスクを高める因子となりうる。したがって、銀アレルギーを疑う症例では、装飾品、化粧品、歯科補綴歴などに関する丁寧な問診が極めて重要である。以上、金属試薬シリーズによるパッチテストの陽性率の高い金属試薬についての考察を述べた。

一方、我々は接触皮膚炎が疑われる症例に対して、予期せぬ原因の見落としを防ぐために、スクリーニング検査として「ジャパニーズベースラインシリーズ(JBS) 2015」に基づくパッチテストパネル(S)の貼付を推奨している。JCDRG(日本接触皮膚炎研究班)では、以前より各アレルゲン試薬の年次陽性率を報告しており、最新の結果は下記に公開されている(https://www.jsca.org/img/pdf/JBS2015_250124.pdf)。2023 年度のデータにおいては、ニッケルに対する陽性率が 25.2%、金は 26.7%と、いずれも非常に高い値を示しており、これらは過去の傾向と一貫している。

このような高い陽性率の背景から、今回のシリーズにおいては、Nickel sulfate および Gold sodium thiosulfate は本シリーズの対象から除外した。

表 2 JBS2015 中の金属試薬における陽性率

Year	2020	2021	2022	2023
Number of total cases	1476	1159	1257	1365
Cobalt chloride	6.5%	9.1%	8.4%	7.7%
Nickel sulfate	24.0%	26.6%	23.7%	25.2%
Potassium dichromate	2.3%	1.9%	2.1%	2.1%
Gold sodium thiosulfate	24.2%	29.3%	25.1%	26.7%

JBS2015 とは、日本皮膚免疫アレルギー学会日本接触皮膚炎研究班(JCDRG)によって設定された、アレルギー性接触皮膚炎の原因確定のためにパッチテストで持参品とともに貼付するスクリーニングセットであり、保険収載されているパッチテストパネル®(S)22 種、鳥居薬品パッチテスト試薬2種で構成されている。

以下、ニッケルと金について述べる。

7) Nickel sulfate(Ni): 25.2%(JBS2015、2023 年度陽性率)

ニッケルは、アクセサリ、衣類の金具、電子機器、調理器具、歯科金属など、日常生活における暴露機会が極めて多い金属アレルギーである。汗や水分によりニッケルイオン(Ni^{2+})が溶出し、皮膚に吸収されることでIV型アレルギー反応を誘発する。日本の JBS2015 における 2023 年度の陽性率は依然高く、引き続き最も重要な感作金属の一つである。欧米においても、ニッケルは最も高頻度に陽性となる金属アレルギーであり、その感作率には女性>男性という明確な性差が存在する。European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA) の報告では、女性で 17~25%、男性で 2~7%の陽性率が示されており(Uter et al., *Contact Dermatitis*, 2020)、この差異は女性におけるピアスや装飾品との早期かつ反復的な接触が主因と考えられている。一方、米国の North American Contact Dermatitis Group (NACDG) による 2015-2016 年の調査では、女性の陽性率が 20~30%、男性で 5~10%と報告されており、欧州よりもさらに高い傾向が認められている(Warshaw et al., *Dermatitis*, 2019)。この違いは、欧州では早くから制度的対応が進められてきたことと関連しているとされ、欧州では 1994 年に施行された「ニッケル指令(EU 指令 94/27/EC)」により、ピアスや時計の裏蓋など、皮膚と長時間接触する製品におけるニッケル溶出量が法的に規制された。現在、この規制は REACH 規則 Annex XVII に統合されており、ピアスについては $0.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}$ 以下、その他の接触製品では $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}$ 以下の厳格な溶出制限が設けられている。こうした規制は特に若年層における感作率低下として、そ

の効果が確認されている。これに対し、日本ではニッケルによる接触皮膚炎が極めて高頻度に認められるにもかかわらず、ニッケル溶出に関する法的規制は存在しておらず、製品への表示義務も限られている。そのため、消費者が金属含有の有無を自己判断することは難しく、現状では皮膚科医やアレルギー専門医がパッチテスト等を通じて個別に原因物質を特定し、生活指導を行うことに依存しているのが実情である。また、米国においても同様にニッケルに対する包括的な法的規制は存在しておらず、その結果として高陽性率が続いていると考えられる。

このように、ニッケル感作率には地域的背景や法的規制の有無、文化的な装飾習慣が関与しており、今後の我が国においては、製品中のニッケル溶出量に関する規制導入や表示義務の強化など、公的介入による予防策の構築が急務である。患者個別の背景を踏まえた適切なアレルゲン評価と社会的対策が求められる。

8) Gold sodium thiosulfate: 26. 7%(JBS2015、2023 年度陽性率)

我が国においては、過去のベースラインシリーズ(JBS2008)(2009 年~2014 年)では Gold sodium thiosulfate 0.5%pet を用いて貼付していた。その当時の陽性率は 3~5%であったが、パッチテストパネル(S)に変更してからは 25%程度の高い陽性率を維持している。

PT パネル(S)に含まれる GST は、推奨濃度である 2% petrolatum (20mg) に準拠した国際標準製剤であり、陽性率の高さは感作例の実態をより正確に反映している可能性があると考えられている(つまり、過去のデータは偽陰性が含まれているとされる

(https://www.jscia.org/jpn_std_allergen2015.html))。

さらに、近年、金陽性率は年齢とともに上昇する傾向が認められており、これは歯科金属の蓄積的曝露との相関が示唆されている。しかしながら、金チオ硫酸ナトリウムは感作性が高く、遅延型反応や偽陽性の可能性があるため、陽性反応が見られた場合でも、患者の症状や曝露歴を総合的に考慮する必要があるだろう。

さらに、今回の金属試薬シリーズとパッチテストパネル(S)の両者に貼付している試薬であるクロムについても述べる。

9) クロム酸カリウム(六価クロム): 2.7%:(男性:1.7%、女性:3.0%:本調査陽性率)、2.1%(JBS2015、2023 年度陽性率)

六価クロムは、セメント、皮革、めっきなどに使用される強力な接触アレルギーであり、職業性接触皮膚炎の主要な原因物質の一つとして知られている。三酸化クロムや重クロム酸カリウムは、発がん性や皮膚感作性を有することから、REACH 規則に基づき「認可対象物質(Annex XIV)」に指定されている。重クロム酸カリウムは 2010 年、三酸化クロムは 2013 年に Annex XIV に追加され、いずれも 2017 年 9 月 21 日以降、特定

用途以外での使用には欧州委員会の個別認可が必要となり、このような規制強化により、六価クロムによる感作率は徐々に減少傾向にある。

(2)その他 陽性率の男女差、陽性率が1%未満の金属試薬について

(2)－1男女差:

男女差のあるアレルゲンとして、男性の陽性率が高い金属は、コバルト、銅、鉄、バナジウム、女性の陽性率が高い金属は、インジウム、銀、ニオブ、パラジウムであった。

性差の最も大きな要因は、日常生活における金属との接触機会の差であるといえよう。特に女性では、ピアス、ネックレス、指輪、時計などの装飾品(ニッケル、コバルト、パラジウム、金など)、アイシャドウ・マスカラ・染毛剤などの化粧品(インジウム、コバルト、金属酸化物などの微量成分)、衣類の金属付属品(ベルトのバックル、下着のワイヤー、ジーンズのリベット)による感作成立の機会が男性よりも多く、結果として女性の陽性率が高くなる傾向がある。一方、職業性金属アレルゲン(クロム、コバルトなど)は、建設業や溶接業などの男性優位職種での曝露が中心であるため、一部金属では男性の陽性率が相対的に高くなることがある。

(2)－2陽性率が1%未満の試薬:

マンガン、白金、イリジウム、スズ、アルミニウム、タンタル、タングステン、ガリウム、ルテニウム、モリブデン、ジルコニウム、チタン、であった。

E. 結論

本研究では、パラジウムやインジウムを含む複数の金属でパッチテスト陽性率が高く、特に女性における感作率の高さは日常的な接触機会の多さを反映している可能性が示唆された。日本では金属アレルゲンに対する製品表示や溶出規制が不十分であり、公的対策の整備が急務である。また、歯科補綴材や医療機器に起因する感作例も多く、皮膚科と歯科など他診療科との連携による包括的な対応が重要である。今後、予期せぬ金属アレルゲンの見落としを防ぐためにも、金属シリーズを含むパッチテストの広範な活用が推進されることが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

教育講演14『接触皮膚炎診療の有用さがもたらす未来』金属アレルギーの実際と検査の未来, 矢上晶子, 第88回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 2024/11/16-17

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

別添4

研究成果の刊行に関する一覧表

該当なし

令和7年4月23日

厚生労働大臣 殿

機関名 藤田医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 岩田 仲生

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 免疫・アレルギー疾患政策研究事業

2. 研究課題名 金属アレルギーの新規管理法の確立に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 総合アレルギー科・教授

(氏名・フリガナ) 矢上 晶子・ヤガミ アキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	藤田医科大学 医学研究倫理審査委員会	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 京都府立医科大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 夜久 均

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 免疫アレルギー疾患政策研究事業
2. 研究課題名 金属アレルギー 新規管理法の確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学研究科医療フロンティア展開学 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 加藤 則人 ・ カトウノリト
4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	藤田医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年 3月 31日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 東海大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 松前 義昭

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 免疫・アレルギー疾患政策研究事業

2. 研究課題名 金属アレルギーの新規管理法の確立に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 伊莉 裕二 (イリ ユジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 富永 悌二

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 免疫・アレルギー疾患政策研究事業

2. 研究課題名 金属アレルギーの新規管理法の確立に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院歯学研究科 分子・再生歯科補綴学分野・教授

(氏名・フリガナ) 江草 宏 (エグサ ヒロシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☒ 無 ☐ (有の場合はその内容： 研究実施の際の留意点を示した。)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 藤田医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 湯澤 由紀夫

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 免疫・アレルギー疾患政策研究事業

2. 研究課題名 金属アレルギーの新規管理法の確立に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 総合アレルギー科・准教授

(氏名・フリガナ) 鈴木 加余子・スズキ カヨコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	藤田医科大学 医学研究倫理審査委員会	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。