原 著 論 文

アトピー性皮膚炎患者における歯科金属除去による 臨床症状の変化に関する研究

高 永和**** 高 理恵子* 島津 恒敏** 丸山 剛郎***

Investigation of Clinical Improvement in Atopic Dermatitis Patients through Dental Metal Removal

Nagakazu Ko****, Rieko Ko*, Tsunetoshi Shimazu** and Takao Maruyama***

Abstract : Objects : The aim of this study was to investigate the role of dental metals in the development of atopic dermatitis (AD).

Subjects and method : From 300 patients with refractory AD, who showed positive lymphocyte stimulation test (LST) reactions to dental metal salts, we removed the dental restorations that contained LST-positive metals and evaluated the improvement of clinical symptoms.

Result : Positive LST reactions were observed in 98% to Hg, 95% to Ni, 37% to Au, 27% to Ag, 31% to Pd, and 24% to In, respectively. The ratio of clinical symptom improvement “excellent” and “good” was 70% (211/300).

Conclusion : Clinically recalcitrant lesions were improved by dental metal removal. This fact reveals that dental metals play an important role in the pathogenesis of refractory AD.

Key words : atopic dermatitis, dental metal, metal allergy, lymphocyte stimulation test

I. 緒 言

歯科治療は、失われた組織の機能や形態を修復することを大きな使命としており、歯科材料は患者の口腔保健の改善と維持に多大な貢献をしてきた。しかし、

最近の安全性に対する社会的関心の高まりとともに歯科材料の所要性質に対する要求は、力学的性質から生物学的性質に移行しつつある。

アトピー性皮膚炎（以下 AD）は多因子疾患で、アレルギー反応¹⁾と皮膚の過敏症²⁾がその基礎にあり、そこにアレルギーを起こす抗原の働きで症状の発現をみると考えられている。近年、AD 患者数の増加と難治化が大きな社会問題となっている。このことが何に起因するかは未だ明確な結論は得られていない。しかし抗原を見つけだしそれを除去することなく、安易かつ不適切な対症療法に終始したことがその一因である可能性が指摘されている³⁾。

われわれは、以前より歯科金属が原因と考えられる難治性 AD について報告を行ってきた^{4,5)}。歯科金属によって生じる皮膚疾患は、1928 年に Fleischmann⁶⁾

*関西支部（高歯科医院）

**関西支部（島津医院）

***大阪大学大学院歯学研究科統合機能口腔科学専攻顎口腔機能再建学講座顎口腔咬合学分野

*Kansai Branch (Ko Dental Clinic)

**Kansai Branch (Shimazu Medical Clinic)

***Department of Occlusion, TMD, and Advanced Prosthodontics Division of Oromaxillofacial Regeneration, Osaka University Graduate School of Dentistry, Course for Integrated Oral Sciences and Stomatology

平成 12 年 6 月 1 日受付

が最初に報告して以来各国で多数例報告され、本邦では中山ら⁷⁾が歯科金属疹として詳しく報告している。さらに、Shanon⁸⁾は、アトピー素因がなく金属との接触アレルギーによりAD様皮疹を示した症例をpseudo-atopic dermatitisとして報告し、またADが金属接触アレルギーの獲得により重症化すること⁹⁾も報告されている。しかしながら、歯科金属とADとの関連性を検討した研究は少ない。

われわれは、ADを抗原特異的Tリンパ球を介した皮膚の慢性炎症とみる立場¹⁰⁾から、原因と考えられた口腔内歯科金属の除去を行い、その症状の変化を比較評価することにより歯科金属とAD(特に難治性AD)との関連性を検討したので報告する。

II. 対象および方法

1. 対象

被験者は、1991年12月～1998年4月にかけて歯科金属アレルギーを疑い、高歯科医院および大阪大学歯学部歯科補綴学第一講座にADとして専門医より紹介された患者300名(男60名、女240名、6～70歳、平均年齢30歳)を対象とした。対象患者は、ステロイド外用や非ステロイド系抗アレルギー剤内服および家庭内ダニ除去指導では軽快しない難治性のものとした。

2. 方法

原因抗原の検索にはリンパ球幼若化試験(以下LST)¹¹⁾を用いた。検査方法には³H-サイミジン取り込み法を用い、抗原としてHgCl₂、NiSO₄、HAuCl₂、CH₃COOAg、PdCl₂、およびInCl₂を用いた。リンパ球刺激率(以下S.I.)=(刺激時の取り込み(cpm)/非刺激時の取り込み(cpm))×100は180%以上を陽性と判定した¹²⁾。

対象患者を300名全体(以下A群)、LSTがHgおよびNiのみに陽性となった患者83名(以下B群)および歯科金属除去数日後に一過性増悪を認めた患者87名(以下C群)の3群に分類した(図1)。今回LSTに用いた抗原は、歯科金属として通常よく使用する金属元素であるため、口腔内所見および問診により抗原と予想される修復物はすべて除去した。また、コアなどの支台築造材料や既存の修復物下部の異種

図1 Classification of patients
対象患者の分類

A : Total
n = 300
B : Positive LST ; Hg
and/or Ni only
n = 83
C : Temporary became
worse after dental
metal removal
n = 87

表1 Evaluation of improvement of clinical symptoms
臨床症状改善の評価

Patients response to dental metal removal were classified as "excellent", "good" and "no change" according to the following

working criteria :

- 1) Excellent : a remarkable improvement was noted and no topical steroids or no topical medicaments were used.
- 2) Good : a definite improvement was noted. Non-steroidal medicaments were used for some patients but non received topical steroids.
- 3) No change : symptoms were not improved by treatment.

金属などは、X線的、肉眼的に確認できないため、上部の修復物は患者の了解を得て可及的に除去した。臨床症状を抗原と疑われた歯科金属除去前後で、表1に示すように、excellent, goodおよびno changeの3段階に分けて比較検討した。また、excellentとgoodを合わせたものを臨床症状の改善とし、難治性のAD症例のみを研究対象としたため悪化の項は設けず、多少の増悪がみられてもno changeに含めた。なお、除去後の臨床症状は切削金属の体内吸収による一過性の悪化と区別するため、金属除去後約1カ月を経過し、その後季節的変動も考慮し1年間以上症状の安定しているものを対象とした。統計学的有意差の検定には χ^2 検定を使用し、 $p < 0.05$ を有意とした。

III. 結 果

1. AD患者の歯科金属に対するLST陽性率

LST陽性率は、Hg 98%、Ni 95%、Au 37%、Ag 27%、Pd 31%、In 24%であった(図2)。

2. A群における臨床症状変化の評価

excellentは41% (123/300)、goodは29% (88/300)、no changeは30% (89/300)となった(図3)。

図2 LST to dental metals in AD patients
アトピー性皮膚炎患者の歯科金属に対するLST

図3 Reduction of symptoms in AD patients after the removal of LST positive dental metals
LST陽性歯科金属除去後のアトピー性皮膚炎患者の症状の変化

3. B群における臨床症状変化の評価

excellentは43% (36/83), goodは30% (25/83), no changeは27% (22/83)となった(図3)。

4. C群における臨床症状変化の評価

excellentは61% (53/87), goodは29% (25/87), no changeは10% (9/87)となった(図3)。

5. B群とB群以外との臨床症状の改善率の比較

B群の臨床症状の改善率は73% (36+25/83)となり(図3), B群以外との間には有意な差は認められなかった(表2)。

6. C群とC群以外との臨床症状の改善率の比較

C群の臨床症状の改善率は90% (53+25/87)となり(図3), C群以外より有意に高かった(表3)。

表2 Comparison of improved rate
改善率の比較

	Improvement (excellent+good)	
	+	-
B	61	22
except B	150	67

Not significant difference ($p=0.4586$)
by χ^2 test

B: Positive LST, Hg and/or Ni only

表3 Comparison of improved rate
改善率の比較

	Improvement (excellent+good)	
	+	-
C	78	9
except C	133	80

$p<0.05$ by χ^2 test

C: Temporary became worse

IV. 考 察

1. 臨床症状の変化の評価について

アレルギー反応は抗原に抗体やTリンパ球が反応して生じるものであるから、治療には原因抗原を正確に見つけだし患者環境から除去することが最良の治療になる。ADは多因子疾患であり、ある治療を行っている間に、その治療以外のいろいろの要素の影響を受け変動しやすい。特に、少量のステロイド使用で顕著に改善し、その中止とともに再度悪化する傾向がある。したがって、今回対象としてステロイド外用や非ステロイド系抗アレルギー剤内服および家庭内ダニ除去指導では軽快しない難治性AD患者300名を用いた。その結果、全体で70% (211/300)において臨床症状の改善を認めた。これは、対症療法では改善されない難治性ADにおいてはきわめて効果的な治療方法であると考えられる。

2. 金属アレルギーの診断について

金属アレルギーは主としてTリンパ球による遅延型反応(IV型)によるとされており、その診断にはパッチテストが有用であることは周知である。今回、可能なものについてはパッチテストを行ったが、難治性

ADを対象としたため客観的な判定が難しく、判定可能症例が少なかったためLSTを用いた。LSTは金属アレルギーに有用であるとの報告¹³⁻¹⁵⁾があり、さらにパッチテストとは違い、*in vitro*の検査のため感作性の強い抗原を用いた場合の感作を防ぐことができる利点も有する。しかし一方、Hg, Ni, Pd, Znではリンパ球が非特異的に幼若化するとの報告¹⁶⁾もある。今回の結果においてもHg, NiのLSTは98%, 95%と高い陽性率を示した(図2)。今回LSTがHg, Niに対し非特異的に反応するのかどうかを再考するため、LSTがHgおよびNiのみに陽性となった患者83名をB群とし、ほかの群と比較を行った。なお、B群において症状の改善した患者に対しての最終修復物は、ほとんどの場合12%金銀パラジウム合金(ジーシー社、キャストウエルM.C.)を使用し、LSTの結果陰性であったAu, Ag, Pd, Inに関しては症状の悪化がないことを確認した。B群の臨床症状の改善率は73%(図3)と高く、B群以外との間に有意な差がなかった(表2)。さらに、NiのLSTは非特異的反応ではなく、Ni特異的リンパ球による特異的反応であり、接触性皮膚炎と無症状の人の差は、Ni特異的CD8リンパ球の反応によるとの報告もある¹⁷⁾。このことから、Hg, Niを含めた抗原検索において、LSTの有用性については前向きに検討する必要があると考えられる。

C群における金属除去後の悪化は、切削された歯科金属が口腔内およびその周辺に飛散することにより、患者が体内に吸収したことによると考えられる。またC群の臨床症状の改善率が90%と非常に高く(図3)、さらにC群がC群以外より有意に高かったことは(表3)、切削金属吸引後の悪化は原因抗原検索の際における診断的価値のある所見と考えられる。

3. 歯科金属の感作状況について

井上は、AD患者にパッチテストを行い歯科金属に高い感作が起こっていることを報告しており¹⁸⁾、LSTにおける今回の結果においてもHg, NiのみならずAu, Ag, Pd, Inにおいても感作が認められた。Hg, Niの高いLST陽性率については、マーキュロクロムやチメロサルのような消毒薬に含まれるHgや装身具や留め金に含まれるNiとの接触頻度が多かったためと考えられる。また以前はAuによる接

触皮膚炎は稀なものであったが、ピアスの流行に伴ってAuによる接触皮膚炎は増加してきている¹⁹⁾。よって、現在安全だと考えられている金属も使い方によっては感作する機会が増え、ひいてはアレルギー疾患を発症することが予測される。

V. 結 論

今回、難治性ADの治療には細胞性免疫に基づく原因抗原の検索とその除去回避が非常に効果的であり、しかも原因としてこれまで報告されてきたダニアレルギー以外に、歯科金属アレルギーが深く関与していることが示された。ヒトにおける金属(特に歯科金属)アレルギーの成立および皮疹の発症機序については今なお不明な点はあるが、対症療法無効の難治性AD症例においては、歯科金属の関与は十分に心得る必要がある。

文 献

- 1) Cookson WO, Young RP, Standford AJ et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11 q. *Lancet* 340: 381-384, 1992.
- 2) 川島 真. ワークショップII 臨床と研究の接点-アトピー性皮膚炎 a) バリア病としてのアトピー性皮膚炎. *日皮会誌* 103: 1648-1649, 1993.
- 3) 松村剛一, 藤崎景子, 貝瀬 明. 成人アトピー性皮膚炎の脱ステロイド療法. *臨床* 49: 115-120, 1995.
- 4) 幸寺恒敏, 高 永和, 荊木理恵子. アトピー性皮膚炎に対する歯科金属の関与について-リンパ球幼弱反応(LST)を用いた検討. *アレルギー* 41: 1310, 1992.
- 5) Kohdera T, Ko N, Ibaraki R et al. Dental metal allergy in patients with atopic eczema. 15th International Congress of Allergy and Clinical Immunology, abstract: 1471, 1994.
- 6) Fleischmann P. Zur Frage der Gefährlichkeit kleinster Quecksilbermengen. *Dtsch Med Wochenschr* 54: 304, 1928.
- 7) 中山秀夫, 大城晶子, 佐藤重臣. 歯科金属のアレルギーによると思われる扁平苔癬の2例. *耳喉* 44: 239-247, 1972.
- 8) Shanon J. Pseudo-atopic dermatitis: Contact dermatitis due to chrome sensitivity simulating atopic dermatitis. *Dermatologica* 131: 176-190, 1965.
- 9) Lamimintauska K, Kalmo K. Nickel sensitivity and the course of atopic dermatitis in adulthood. *Contact Dermatitis* 22: 144-147, 1990.
- 10) Reekers R, Beyer K, Niggemann B et al. The role of circulating food antigen-specific lymphocytes in food allergic children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 136: 935-941, 1996.
- 11) 北見啓之, 山口毅一. リンパ球を用いた薬剤アレルギー診断. *臨床免疫* 15: 727-786, 1983.

- 12) 内田重行, 北見啓之. 薬剤アレルギー性肝障害におけるリンパ球刺激試験の基礎的検討. 肝臓 30 : 439-443, 1989.
 - 13) Everness KM, Gawrodger DJ, Botham PA et al. The discrimination between nickel-sensitive and non-nickel-sensitive subjects by an in vitro lymphocyte transformation test. Br J Dermatol 122 : 293-298, 1990.
 - 14) Stejskal V, Cederbrant K, Lindvall A et al. MELISA—An in vitro tool for the study of metal allergy. Toxicol In Vitro 8 : 991-1000, 1994.
 - 15) Stetes DP, Folds JD, Schmitz J. Clinical Laboratory Methods for Detection of Cellular Immunity ninth edition 254-274, Stamford : Prentice-Hall International Inc, 1997.
 - 16) Nordlind K, Liden S. In vitro lymphocyte reactivity to heavy metal salts in the diagnosis of oral mucosal hypersensitivity to amalgam restoration. Br J Dermatol 128 : 38-41, 1993.
 - 17) Cavani A, Mei D, Guerra E et al. Patients with allergic contact dermatitis to nickel and nonallergic individuals display different nickel-specific T cell responses. Evidence for the presence of effector CD 8+ and regulatory CD 4+ T cells. J Invest Dermatol 111 : 621-628, 1998.
 - 18) 井上昌幸. 金属アレルギーの現状と歯科領域における対応. 補綴誌 37 : 1127-1138, 1993.
 - 19) 原田昭太郎. 金製ピアス型イヤリングによる接触皮膚炎. 皮膚病診療 6 : 607-610, 1984.
-

著者連絡先 : 高 永和

〒544-0002 大阪府大阪市生野区小路 2-25-1

TEL : 06-6757-4484

FAX : 06-6751-9273