

原 著 掌蹠膿疱症における金属感作に関する検討

昭和大学藤が丘病院皮膚科

片山 恵子 伊藤 雄太 濱田 裕子
宇野 裕和 中田土起丈*

昭和大学医学部皮膚科学講座

末木 博彦

抄録：掌蹠膿疱症は原因不明の難治性疾患であるが，誘因として病巣感染，喫煙，金属アレルギー等が指摘されている．本症における金属アレルギーを検討する目的で，22年間のパッチテスト結果を検討した．1990年4月より2012年3月までに昭和大学病院附属東病院皮膚科を受診し，歯科金属シリーズのパッチテストを施行された1,025名（男210名，女815名，4～85歳，平均年齢40.1±18.1歳）を対象に，掌蹠膿疱症患者群（148名）と他疾患患者群（877名）との間で陽性率の比較を行った．パッチテストは18種類の金属試薬を健常皮膚に貼付し，48時間後に除去した．判定は72時間後にICDRG（International Contact Dermatitis Research Group）基準に基づいて施行し，+～++++を陽性とした．掌蹠膿疱症患者群と他疾患患者群とで金属の陽性率を比較すると，0.5%塩化白金酸に対する陽性率が前者では6.8%（148名中10名）であったのに対して，後者では2.6%（877名中23名）であり， χ^2 検定で両群間に有意差が認められた（ $p < 0.05$ ）．したがって，掌蹠膿疱症においては白金（Pt）に対するアレルギー反応が重要な役割を担っている可能性が高いと考えられた．本症のパッチテスト結果について，1施設での長期間にわたるデータの検討結果は報告されておらず，新知見を与える研究と考えられる．

キーワード：掌蹠膿疱症，パッチテスト，金属アレルギー，白金

掌蹠膿疱症は欧米では膿疱性乾癬の限局型とされているのに対して¹⁾，わが国では独立疾患として扱われている²⁾．このように解明されていない点が多いが，その病態は好中球の遊走活性亢進状態と推測されている²⁾．臨床的には40代以降に好発し，手掌（特に母指球部や小指球部）および足底（特に土踏まずや踵部）に無菌性膿疱の多発を認める（Fig. 1）^{3,4)}．治療はステロイドや活性型ビタミンD₃の外用，ビオチンや酪酸菌の内服，紫外線療法などが行われているものの，平均罹病期間が10年以上に及ぶという難治性疾患である⁵⁾．病因は不明であるが，誘因として①扁桃炎や副鼻腔炎などの病巣感染，②喫煙，③歯科金属に対するアレルギーが挙げられてきた^{1,4,6)}．このうち金属アレルギーの関与を検討する目的で，過去22年間に昭和大学病院附属東病院で施行した歯科金属シリーズのパッチテスト結果を検討した．

研究方法

1. 対象

1990年4月より2012年3月までに昭和大学病院附属東病院皮膚科を受診し，歯科金属シリーズのパッチテストを施行された1,025名（男性210名，女性815名，平均年齢40.1，SD±18.1歳，Table 1）を対象とした．このうち，掌蹠膿疱症患者は148名（男42例，女106名，平均年齢47.0，SD±13.5歳，Table 1）で，他疾患患者は877名（男168例，女709名，平均年齢38.9，SD±18.5歳，Table 1）であった（Table 2）．他疾患群では湿疹・皮膚炎群患者が561名と最も多く，そのうち376名（67.0%）が接触皮膚炎であった（Table 2）．

2. パッチテスト

パッチテストは18種類の金属試薬（Table 3）をパッチテスト用絆創膏ミニ（1990～1994年），パッ

*責任著者



Fig. 1 Clinical feature of palmoplantar pustulosis

チテスター「トリイ」(1995～2012年)を用いて背部の健常皮膚に貼付し、48時間後に除去した。判定は貼布48、72時間後にICDRG(International Contact Dermatitis Research Group)基準^{7,8)}に基づいて施行し、72時間後に+～+++が認められたものを陽性とした。得られた各金属に対する陽性率を、掌蹠膿疱症群と他疾患群間でIBM SPSS Statistics ver. 22を用いて比較検討した。

結 果

掌蹠膿疱症群、他疾患群ともに陽性率が最も高かった金属は5%硫酸ニッケルで(12.2% versus 29.6%)、対象全体の陽性率も27.1%であった。掌蹠膿疱症群における各金属の陽性率は、5%硫酸ニッケル、0.5%塩化白金酸(6.8%)、0.5%重クロム酸カリウム(6.1%)、2%塩化コバルト(5.4%)、

Table 1 Patient characteristics

		Palmoplantar pustulosis	Other diseases	Total
Men	no.	42	168	210
	average age (years)	48.6 (S.D. ± 14.5)	46.2 (S.D. ± 19.5)	46.4 (S.D. ± 18.6)
Women	no.	106	709	815
	average age (years)	46.3 (S.D. ± 13.1)	37.2 (S.D. ± 17.8)	38.4 (S.D. ± 17.6)
Total	no.	148	877	1025
	average age (years)	47.0 (S.D. ± 13.5)	38.9 (S.D. ± 18.5)	40.1 (S.D. ± 18.1)

Table 2 Incidence of dermatologic disease in tested patients

Disease		Number	
palmoplantar pustulosis		148	
eczema	561	contact dermatitis	376
		dyshidrotic eczema	54
		atopic dermatitis	52
		other eczema	79
Other diseases	877	metal allergy suspected	123
		lichen planus	52
		toxicoderma	22
		mucosal disorder	18
		keloid, hypertrophic scar	16
		prurigo	10
		others	75
total		1025	

Table 3 Metals, concentration, vehicle and laboratory

Metals	Concentration (%)	Base	Laboratory
copper sulfate	1	aq.	Torii Pharmaceutical Co. (Japan)
palladium chloride	1	〃	〃
potassium dichromate	0.5	〃	〃
nickel sulfate	5	〃	〃
cobalt chloride	2	〃	〃
mercuric chloride	0.05	〃	〃
Stannous chloride	1	〃	〃
cadmium sulfate	1	〃	Provided by Dr. Nakayama or Manufacturing laboratory, Showa Univ. Hospital Pharmacy
gold chloride	0.2	〃	Torii Pharmaceutical Co. (Japan)
platinum chloride	0.5	〃	〃
ferrous chloride	2	〃	〃
indium (III) chloride	1	〃	〃
iridium chloride	1	〃	〃
molybdenum (V) chloride	1	〃	Provided by Dr. Nakayama or Manufacturing laboratory, Showa Univ. Hospital Pharmacy
silver bromide	2	pet.	Torii Pharmaceutical Co. (Japan)
antimony trichloride	1	〃	Provided by Dr. Nakayama or Manufacturing laboratory, Showa Univ. Hospital Pharmacy
zinc chloride	2	〃	Torii Pharmaceutical Co. (Japan)
manganese chloride	2	〃	〃

0.05%塩化第二水銀 (5.4%) の順に高く、他はすべて5%未満であった (Table 4)。他疾患群では5%硫酸ニッケル、0.05%塩化第二水銀 (9.9%)、2%塩化コバルト (9.6%)、1%塩化パラジウム (7.4%)、0.5%重クロム酸カリウム (6.6%) の順に陽性率が高かった (Table 4)。両群間における個々の金属に対する陽性率の比較では、0.5%塩化白金酸の陽性率が掌蹠膿疱症群において他疾患群に比して有意に高値であった ($p < 0.05$, 6.8% : 10/148 versus 2.6% : 23/877)。0.5%塩化白金酸に陽性反応を認めた10名 (男1, 女9) の平均年齢は49.8 (S.D. ± 13.5) 歳で、このうち少なくとも8名で明らかな歯科治療歴が確認された。他方、5%硫酸ニッケルに対する陽性率は掌蹠膿疱症群で他疾患群に比して有意に低かった ($p < 0.05$, 12.2% : 18/148 versus 29.6% : 260/877)。

考 察

掌蹠膿疱症と金属アレルギーの関連については、従来から内科領域・歯科領域で検討が加えられてきた⁹⁻¹¹⁾。両者を関連づけてきた根拠として、本症の患者における金属パッチテスト結果と歯科金属除去による治癒が挙げられる。藤城ら¹²⁾による掌蹠膿疱症111例の検討では、金属アレルギーの既往は16例に見られ、35例は明らかな既往はなく、不明例60例であった。加えて、既往のある16例では薬物治療の効果が低いこと、明らかな金属アレルギーの既往がない21例中14例でも金属に対するパッチテストで陽性を呈したことを指摘している。Nakayama¹³⁾はパッチテスト結果に基づく歯科金属の交換によって治癒した掌蹠膿疱症患者に近縁疾患と考えられている汗疱状湿疹患者を加えた14例について検討し

Table 4 Positive rates to metals between patients with palmoplantar pustulosis and other diseases

Metals	Total (%)	Palmoplantar pustulosis (%)	Other diseases (%)	Probability
CuSO ₄	5.4 (55/1025)	4.1 (6/148)	5.6 (49/877)	
PdCl ₂	6.9 (71/1025)	4.1 (6/148)	7.4 (65/877)	
K ₂ Cr ₂ O ₇	6.5 (67/1025)	6.1 (9/148)	6.6 (58/877)	
NiSO ₄	27.1 (278/1025)	12.2 (18/148)	29.6 (260/877)	<i>P</i> < 0.05
CoCl ₂	9.0 (92/1025)	5.4 (8/148)	9.6 (84/877)	
HgCl ₂	9.3 (95/1025)	5.4 (8/148)	9.9 (87/877)	
SnCl ₄	4.2 (43/1025)	1.4 (2/148)	4.7 (41/877)	
CdSO ₄	1.7 (17/1025)	1.4 (2/148)	1.7 (15/877)	
HAuCl ₄	5.7 (58/1025)	2.7 (4/148)	6.2 (54/877)	
H ₂ PtCl ₆	3.2 (33/1025)	6.8 (10/148)	2.6 (23/877)	<i>P</i> < 0.05
FeCl ₃	0.3 (3/1025)	0 (0/148)	0.3 (3/877)	
InCl ₃	0.8 (8/1025)	1.4 (2/148)	0.7 (6/877)	
IrCl ₄	1.6 (16/1025)	2.0 (3/148)	1.5 (13/877)	
MoCl ₅	1.0 (10/1025)	1.4 (2/148)	0.9 (8/877)	
AgBr	0 (0/1025)	0 (0/148)	0 (0/877)	
SbCl ₃	1.1 (11/1025)	0.7 (1/148)	1.1 (10/877)	
ZnCl ₂	3.1 (32/1025)	2.0 (3/148)	3.3 (29/877)	
MnCl ₂	2.0 (20/1025)	2.0 (3/148)	1.9 (17/877)	

た。このうち掌蹠膿疱症患者の2例は塩化白金酸、1例は塩化白金酸と塩化第二スズにパッチテスト陽性であったとしている。これらの既報告論文は掌蹠膿疱症患者のうちの一定の割合に金属アレルギーに起因する症例が存在することを示唆するとともに、本研究で明らかになった白金の重要性を支持するものと考えられた。一方、ニッケルの陽性率が他疾患群に比して低かった理由としては対象者の年齢が考えられる。本症患者の平均年齢が47.0歳であったのに対して、他疾患群では38.9歳であった。われわれはニッケルの陽性率は女性、特に若年者ほど高いことを指摘してきた^{14,15)}。したがって、中高年に好発する本症ではニッケルの陽性率が他疾患群に比して低値になったと考える。

白金 (platinum) は王水にも溶けず、耐熱性に優れ、化学的に最も不活性な金属とされている¹⁶⁾。歯科治療では白金加金として Au, Ag などの主元素に添加され、インレー、アンレー、クラウン、ブリッジ、義歯床等に用いられている。この添加により合金の融点を高め、合金の黄金色を脱色する効果があるとされている¹⁷⁾。口腔内電流測定による歯科金属溶出傾向の研究では、白金加金はアマルガムや銀系合金に比較すると溶出傾向は有意に低いもの

の、軽度に認められ、アレルゲンの供給源になりうることを示されている¹⁸⁾。今回の検討でも塩化白金酸に陽性反応を認めた10名中8名は明らかな歯科治療歴を有していた。白金はニッケルやコバルトと同様、感作能を有する金属であることも知られている¹⁹⁾。しかし、接触皮膚炎など、臨床的に明らかな白金に対するアレルギー反応は極めて稀である。パッチテストの陽性率も3.2%であった。それに対して掌蹠膿疱症患者では6.8%に陽性反応が認められ、他疾患に比して有意に高値であった。Lachapelle²⁰⁾はパッチテスト結果と臨床症状との相関性 (clinical relevance) を検討する重要性を指摘している。しかし、上述の歯科治療歴のある8名中、自身の装着している歯科金属の組成を知っていた者は誰もいなかった。もし白金アレルギーの関与が強く疑われた場合、交換可能な歯科金属の決定などの治療への応用を行うためにも²¹⁾、今後は歯科金属の組成等について患者への情報還元が望ましい。一法として現在、多くの患者が所持している“お薬手帳”への歯科治療内容の記載が考えられる。

利益相反

本研究に関し、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Griffiths C, Barker J. Palmoplantar pustulosis. In *Burns T, Breathnach S, Cox N, et al. eds. Rook's Textbook of Dermatology* (Internet). 8th ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell; 2010. (accessed 2016 Dec 24) <http://8e.rooksdermatology.com>
- 2) 大久保ゆかり. 膿疱性乾癬, 掌蹠膿疱症, アロポー蓄留性肢端皮膚炎. *Derma*. 2015;155:58-68.
- 3) 山田義貞, 出来尾 哲, 地土井襄璽. 島根医科大学皮膚科における開院後5年間の掌蹠膿疱症の統計的観察. *西日皮*. 1987;49:1082-1087.
- 4) 青木重威, 照井 正. 掌蹠膿疱症. 鈴木啓之, 神崎 保編. 色調異常: 色調の増強: 色調の減弱: 血管性の色調異常: 水疱性疾患: 水疱症: 表皮水疱症: その他: 膿疱症. (皮膚科診療カラーアトラス大系; 3). 東京: 講談社; 2009. pp160-162.
- 5) 加瀬貴美, 肥田時征, 米田明弘, ほか. 札幌医科大学附属病院皮膚科で経験した掌蹠膿疱症66例の統計学的検討. *日皮会誌*. 2012;122:1375-1380.
- 6) 橋本喜夫, 飯塚 一. 旭川医科大学最近17年間の掌蹠膿疱症の統計 扁摘術の有効性の検討. *日臨皮医誌*. 2006;23:126.
- 7) Wilkinson DS, Fregert S, Magnusson B, et al. Terminology of contact dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1970;50:287-292.
- 8) Lachapelle JM, Maibach H. Patch testing methodology. In *Lachapelle JM, Maibach H, eds. Patch testing and prick testing*. 3rd ed. Berlin: Springer; 2012. pp35-77.
- 9) 中山秀夫, 国本法雄, 原田玲子, ほか. 金属アレルギーの観点から検討した掌蹠膿疱症 (第2報). *日皮会誌*. 1976;86:703-706.
- 10) 森山雅文, 神田詩織, 川野真太郎, ほか. 口腔扁平苔癬および掌蹠膿疱症の発症と金属アレルギーとの関連についての検討. *日口腔外会誌*. 2012;58:718-722.
- 11) 國分克寿, 秦 暢宏, 田村美智, ほか. 歯科金属アレルギーの臨床統計的検討 東京歯科大学千葉病院における歯科金属アレルギー外来について. *日口腔検会誌*. 2013;5:45-50.
- 12) 藤城幹山, 坪井良治, 大久保ゆかり. 当科における過去3年間の掌蹠膿疱症111例の統計学的検討. *日皮会誌*. 2015;125:1775-1782.
- 13) Nakayama H. New aspects of metal allergy. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2002;10:207-219.
- 14) 肥後尚孝, 野中浩充, 中田土起丈, ほか. 歯科金属シリーズパッチテスト12年間 (1990～2001年) の検討. *日皮アレルギー会誌*. 2002;10:149-155.
- 15) Nonaka H, Nakada T, Iijima M, et al. Metal patch test results from 1990-2009. *J Dermatol*. 2011;38:267-271.
- 16) 中井 泉. 原子番号78 白金. 元素図鑑. 東京: ベストセラーズ; 2013. p177. (ベスト新書: 404).
- 17) 北崎祐之, 松村光明, 馬場史郎. 各種歯科金属. 井上昌幸, 中山秀夫, 松村光明編. GPのための金属アレルギー臨床. 東京: デンタルダイヤモンド社; 2003. pp114-117.
- 18) 禾 紀子. 金属アレルギー患者における口腔内電流測定による歯科金属溶出傾向の検討. *日皮会誌*. 1989;99:1243-1254.
- 19) 庄司昭伸. 生活環境中の金属. 井上昌幸, 中山秀夫編. 歯科と金属アレルギー. 東京: デンタルダイヤモンド社; 1993. pp70-75.
- 20) Lachapelle JM. A proposed relevance scoring system for positive allergic patch test reactions: practical implications and limitations. *Contact Dermatitis*. 1997;36:39-43.
- 21) 北崎祐之, 松村光明, 馬場史郎. 各種金属アレルギーにおける対応. 井上昌幸, 中山秀夫, 松村光明編. GPのための金属アレルギー臨床. 東京: デンタルダイヤモンド社; 2003. pp118-121.

A STUDY ON METAL SENSITIZATION IN PALMOPLANTAR PUSTULOSIS

Keiko KATAYAMA, Yuta ITO, Yuko HAMADA,
Hirokazu UNO and Tokio NAKADA

Department of Dermatology, Showa University Fujigaoka Hospital

Hirohiko SUEKI

Department of Dermatology, Showa University School of Medicine

Abstract — Palmoplantar pustulosis is a chronic inflammatory skin condition, and although its cause is unclear, it was suggested that smoking, stress, focal infection of the throat, and metal allergy may contribute to its development. To evaluate the effect of metal allergy in palmoplantar pustulosis patients, diagnostic patch testing with 18 metals was performed. 1,025 patients (210 men and 815 women, ranging in age from 4 to 85 years; mean 40.1, S.D. \pm 18.1 years) were so tested. Metals were applied on the back for 2 days with Patch test unit mini (Torii Pharmaceutical Co. Ltd, Tokyo) or Patch tester Torii (Torii Pharmaceutical Co. Ltd, Tokyo), and results were read with the ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) scoring system 3 days after application. Reactions of + to +++ were regarded as positive. Differences of positive rate to each metal between patients with 148 palmoplantar pustulosis and 877 with other diseases were analyzed with the χ^2 test. Ten palmoplantar pustulosis patients (1 man and 9 women, mean 49.8, S.D. \pm 13.5 years) positively reacted to platinum. There were significantly more patients reacting to 0.5% platinum chloride ($p < 0.05$) in the former (6.8%: 10 of 148) than in the later (2.6%: 23 of 877). Our data suggests that platinum allergy may play a role in the development of palmoplantar pustulosis. Since none of the 8 patients receiving dental treatment knew composition of their dental fillings, dentists should give patients such information.

Key words: palmoplantar pustulosis, patch testing, metal allergy, platinum

[受付 : 1月28日, 受理 : 3月22日, 2016]