

原 著

水銀感作率の推移に関する検討

平野 由似¹⁾ 笠 ゆりな²⁾ 宇野 裕和²⁾
大歳 晋平²⁾ 保坂 浩臣³⁾ 末木 博彦¹⁾
中田土起丈^{*2)}

抄録：水銀は第12族元素に属している原子番号80の元素で、常温・常圧下で固体にならない唯一の金属である。感作能を有し、水銀体温計破損後に全身性接触皮膚炎と称される特有の皮疹を生じることが知られている。水銀の感作率および感作の原因を検討する目的で、29年間のパッチテスト結果を検討した。1990年3月より2018年6月までに昭和大学病院附属東病院、横浜市北部病院、藤が丘病院の皮膚科外来を受診し、パッチテストを施行された1,683名（男355名、女1,328名、平均年齢44.7、SD ± 18.8歳）を対象とした。0.05%塩化第二水銀水溶液試薬をパッチテスター「トリイ」ないしはアレグズパッチテストチャンバークリア（SmartPractice）を用いて背部健常皮膚に貼布し、2日後に除去した。判定はICDRG（International Contact Dermatitis Research Group）基準に基づいて貼布2、3日後（1990年3月～2011年3月）、貼布2、3、7日後（2011年4月～）に施行し、前者は貼布3日後、後者では貼布7日後に+～++++と判定された者を陽性とした。陽性反応が認められたのは130名で陽性率は7.7%であった。陽性者の平均年齢は37.8歳で、そのうち20歳未満が10%、30歳未満で41%を占めており、61%が40歳未満であった。施行時期別では1990年代には13.3%であった陽性率が、5.4%（2000年代）、4.8%（2010年～）と低下したが、これは40歳以下における陽性率の著明な低下による変化であった。以上の結果より水銀感作は低年齢で成立していると考えられた。低年齢で接触しうる水銀含有物としてワクチン内の防腐剤であるチメロサル、水銀体温計、歯科金属のアマルガム、消毒薬のマーキュロクロム、朱肉を考えた。チメロサルについては塩化第二水銀と同時にパッチテストを施行した136名中、両者に陽性反応を示した例は認められなかった。水銀体温計は広汎に用いられていたが、破損しなければ水銀に暴露されない点から感作原になった例は多くないと推察した。この両者とアマルガムに関しては同様に用いられていたはずの欧米諸国における水銀感作率が低い点からも感作原として否定的であった。したがって水銀感作はマーキュロクロムや朱肉により経皮的に成立した可能性が高いと考えた。水銀の感作率は減少傾向にあるが、パッチテストの陽性率はジャパニーズスタンダードアレルゲン2015に含まれている他のアレルゲンと比較すると決して低いとは言えず、本邦では引き続き重要なアレルゲンとして扱う必要があると考えられる。

キーワード：水銀、アレルギー性接触皮膚炎、パッチテスト、マーキュロクロム、朱肉

緒 言

水銀は第12族元素に属している原子番号80の元素で、常温下で液体として存在する唯一の金属である¹⁾。自然界では辰砂（しんしゃ）と呼ばれる硫化

水銀として存在し、古代から赤色顔料として用いられてきた^{1,2)}。一方、水銀は感作能を有することが知られており、水銀体温計を破損した時に感作者には腋窩、陰股部を中心に広範囲に紅斑を呈する特有の症状がみられ、全身性接触皮膚炎ないしは baboon

¹⁾昭和大学医学部皮膚科学講座

²⁾昭和大学藤が丘病院皮膚科

³⁾昭和大学横浜市北部病院皮膚科

*責任著者

〔受付：8月23日、受理：9月25日、2019〕

syndrome と称されている²⁻⁵⁾。今回、われわれは水銀感作率の推移ならびに感作の原因を検討する目的で、29年間のパッチテスト結果を解析した。

研究方法

1. 対象

1990年3月より2018年6月までに昭和大学病院附属東病院、横浜市北部病院、藤が丘病院の皮膚科外来を受診し、パッチテストを施行された1,683名(男性355名、女性1,328名、4～90歳、平均年齢44.7, SD ± 18.8歳, Table 1)を対象とした。疾患別では接触皮膚炎を含む湿疹・皮膚炎群が最も多く(782名, 46.5%), 以下、金属アレルギー等の検査目的(364名, 21.6%), 掌蹠膿疱症(194名, 11.5%), 扁平苔癬(101名, 6.0%), の順であった(Table 2)。

2. パッチテスト

0.05%塩化第二水銀試薬(鳥居薬品)をパッチテスター「トリイ」(鳥居薬品)ないしはアレジーズパッチテストチャンバークリア(SmartPractice)を用いて対象者の背部健常皮膚に貼布、2日後に除去した⁶⁾。判定はICDRG(International Contact Dermatitis

Research Group)基準^{7,8)}に基づいて、2011年3月までは貼布2, 3日後に、2011年4月以降は7日後にも施行した。前者は貼布3日後、後者は貼布7日後に+～++++が認められたものを陽性とした。2009年5月から2019年4月に施行した対象者のうち、0.05%チメロサル(鳥居薬品)も同時に貼付した136名については両者の結果について検討した。

結果

塩化第二水銀に対して130名(男性15名、女性115名)に陽性反応が認められた(Table 3)。全体の陽性率は7.7%で、男性に比して女性の方が高値であった(4.2% versus 8.7%, Table 3)。Table 4に年代、施行時期別の陽性率を示す。陽性者の平均年齢は37.8歳で、年代別の陽性率では19歳以下が最も高く(13/109, 11.9%), 以下、20～29歳(40/361, 11.1%), 30～39歳(26/261, 10.0%), 50～59歳(16/242, 6.6%)の順であった(Table 4, Fig. 1)。施行時期別では1990年～1999年が13.3%(73/547)、2000年～2009年は5.4%(23/423)、2010年以降が4.8%(34/713)であった(Table 4)。陽性率の高かった19歳以下、20～29歳、30～39歳の陽性率の推移をFig. 2に示す。19歳以下の陽性率が21.4%(1990年代)から3.6%(2000年代)、0%(2010年以降)と推移したのをはじめ、いずれも著明に低下していた。チメロサルとの検討では、水銀に陽性の2例はいずれもチメロサルに対しては陰性で、チメロサルに陽性であった3例も全て塩化第二水銀には陰性であった(Table 5)。

考察

日本皮膚免疫アレルギー学会では2015年にジャパンニースタANDARDアレルギー2015として24種類のパッチテスト試薬を選定している⁹⁾。この24試薬は本邦における代表的な接触皮膚炎の原因物質

Table 1 Characteristics

Gender	Numbers	Average age (years)
Men	355	48.3 (S.D. ± 18.1)
Women	1,328	43.8 (S.D. ± 18.8)
Total	1,683	44.7 (S.D. ± 18.8)

Table 2 Incidence of disease in tested patients

Disease	Numbers (%)
Eczema	782 (46.5)
Contact dermatitis	505
Dysidrotic eczema	86
Atopic dermatitis	61
Other eczema	130
Metal allergy suspected	364 (21.6)
Palmoplantar pustulosis	194 (11.5)
Lichen planus	101 (6.0)
Cheilitis	38 (2.3)
Others	204 (12.1)

Table 3 Positive rates to mercuric chloride by gender

Gender	No.	No. of positively reacted	Positive rate (%)
Men	355	15	4.2
Women	1,328	115	8.7
Total	1,683	130	7.7

Table 4 Positive rates to mercuric chloride by age and phase

Age	1990-1999	2000-2009	2010-	Total
～19	21.4 (12/ 56)	3.6 (1/ 28)	0 (0/ 25)	11.9 (13/109)
20-29	17.5 (35/200)	3.9 (4/103)	1.7 (1/ 58)	11.1 (40/361)
30-39	13.6 (12/ 88)	9.0 (6/ 67)	7.5 (8/106)	10.0 (26/261)
40-49	6.8 (5/ 73)	10.0 (5/ 50)	4.3 (6/139)	6.1 (16/262)
50-59	9.7 (6/ 62)	4.6 (3/ 65)	6.1 (7/115)	6.6 (16/242)
60-69	6.4 (3/ 47)	4.3 (3/ 69)	6.4 (9/140)	5.9 (15/256)
70-79	0 (0/ 21)	2.4 (1/ 41)	2.3 (3/130)	2.1 (4/192)
Total	13.3 (73/547)	5.4 (23/423)	4.8 (34/713)	7.7 (130/1,683)

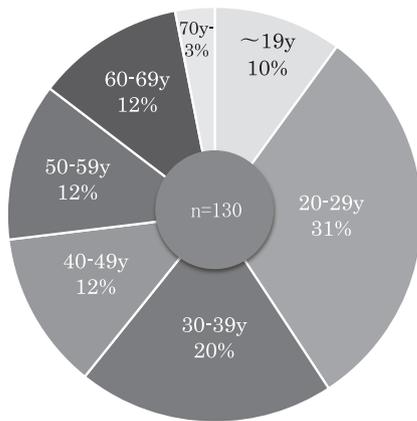


Fig. 1 Age distribution of mercury-positive subjects

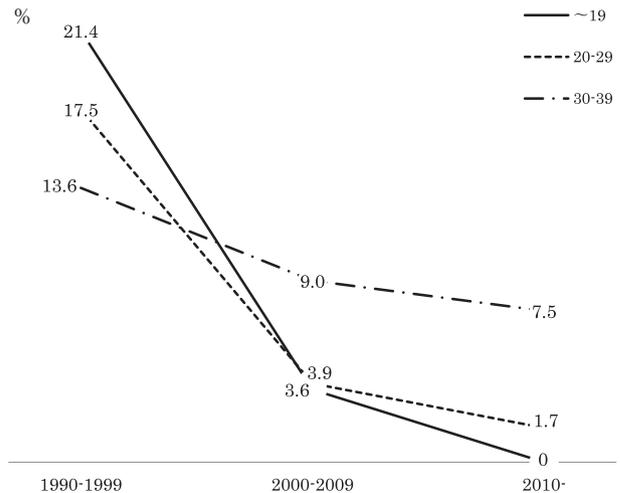


Fig. 2 Trends of positive rates to mercuric chloride among subjects less than 40 years old

であり、金属ではニッケル、コバルト、クロム、金に加えて水銀も含まれている⁹⁾。われわれの2011年の検討では水銀はニッケルに次いで陽性率の高い金属であった¹⁰⁾。

今回の検討では女性と若年者に水銀の陽性率が高いことが示された。このうち女性に陽性率が高かった理由は不明である。若年者に陽性率が高いことより、水銀の感作機会は低年齢層にあると考えられる。反対に高年齢層における低い陽性率が加齢に伴う免疫学的寛容の成立によるとは、水銀との接触機会から考えにくい。水銀との接触機会としては不活化ワクチンに防腐剤として含まれているチメロサル、体温計、歯科金属のアマルガム、消毒薬であるマーキュロクロム（いわゆる赤チン）や印鑑に用いられる朱肉などがあげられる^{2,11)}。このうちチメロサルに含有されている水銀は蓄積することはないとされ、一時指摘された自閉症との関連性も大規模

Table 5 Results of patch testing to mercuric chloride and thimerosal

		Thimerosal	
		(-)	(+)
Mercuric chloride	(+)	2	0
	(-)	131	3

な疫学調査により否定されている^{12,13)}。一方で、チメロサルは感作性を有することが知られているため¹⁴⁻¹⁶⁾、塩化第二水銀との反応性についても検討を加えたが、両者に陽性を呈した例は認められなかった (Table 5)。以上の結果より、過去に用いられていたワクチンによる感作の可能性は否定できないものの、現在用いられているワクチンによる水銀感作は考えにくい。水銀体温計は破損しなければ水銀に

Table 6 Positive rates to Japanese standard allergen 2015

		2016			2017
1	Nickel sulfate	25.3% (333/1,317)	Gold sodium thiosulfate	26.9%	(381/1,417)
2	Gold sodium thiosulfate	23.7% (289/1,218)	Nickel sulfate	24.9%	(360/1,443)
3	Urushiol	9.7% (112/1,159)	Cobalt chloride	9.3%	(132/1,424)
4	P-phenylenediamine	8.6% (105/1,225)	P-phenylenediamine	9.2%	(125/1,363)
5	Cobalt chloride	8.0% (103/1,281)	Urushiol	8.6%	(106/1,231)
6	Carba mix.	6.3% (77/1,223)	Carba mix.	6.6%	(90/1,355)
7	Mercuric chloride	5.8% (73/1,259)	Fragrance mix.	5.1%	(71/1,380)
8	Fragrance mix.	5.4% (69/1,268)	Mercuric chloride	4.6%	(60/1,305)

暴露されない点を考えると、感作原になった例は多くないと推察される。また、欧米諸国においては水銀感作率が低く、北米やヨーロッパで制定されている baseline series に水銀は含まれていない¹⁷⁾。チメロサル、水銀体温計、アマルガムについては、日本における接触機会が欧米と比較して多かったとは考えにくい。したがって、水銀の感作はマーキュロクロムや朱肉によって経皮的に成立した可能性が高いと考える。

ジャパニーズスタンダードアレルゲン 2015 の 2016 年度、2017 年度における全国の陽性率の集計結果では、塩化第二水銀はそれぞれ 5.8%、4.6% で (Table 6)^{18,19)}、われわれの検討における 2010 年以降の陽性率 (4.8%) とほぼ一致する (Table 4)。わが国における水銀需要は 1964 年の 2,500 t をピークに減少し、現在は 8 t 程度とされている²⁰⁾。その構成はランプ類 38.1%、医療用計測器 23.8%、無機薬品 14.7%、ボタン電池 12.5%、工業用計測器 10.6%、歯科用水銀 0.3% となっており、塗料にはほとんど用いられていない²⁰⁾。また、2016 年 6 月に公布された「水銀による環境の汚染の防止に関する法律」でマーキュロクロム液が 2020 年 12 月 31 日をもって製造禁止になることが決定²¹⁾、国内生産は 2020 年末で終了する²²⁾。水銀感作率の低下はこうした社会的背景に合致しているが、現在でもパッチテスト陽性率は他のアレルゲンと比較すると低いとは言えない。上述の集計結果でも 24 試薬中、2016 年度は 7 番目、2017 年度は 8 番目に高い値が得られており (Table 6)^{18,19)}、現時点では水銀は本邦における重要なアレルゲンの 1 つと位置づけておく必要があると考えられる。

利益相反

開示すべき利益相反 (COI) 関係にある企業・法人組織や営利を目的とした団体はない。

文 献

- 1) 中井 泉. 水銀. 元素図鑑. 東京: KK ベストセラーズ; 2013. pp181-182.
- 2) 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.
- 3) Fisher AA. Systemic eczematous "contact-type" dermatitis medicamentosa. *Ann Allergy*. 1966; 24:406-420.
- 4) Nakayama H, Niki F, Shono M, *et al*. Mercury exanthem. *Contact Dermatitis*. 1983;9:411-417.
- 5) Nakada T, Higo N, Iijima M, *et al*. Patch test materials for mercury allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1997;36:237-239.
- 6) 中田土起丈. パッチテストを行う前に パッチテストユニットやアレルゲンの基礎知識 (種類, 入手方法など). *Derma*. 2013;200:9-15.
- 7) Wilkinson DS, Fregert S, Magnusson B, *et al*. Terminology of contact dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1970;50:287-292.
- 8) Lachapelle J, Maibach H. Patch testing methodology. In *Lachapelle J, Maibach H, eds. Patch testing and prick testing: a practical guide official publication of the ICDRG. 3rd ed*. Berlin: Springer-Verlag; 2012. pp35-77.
- 9) 足立厚子, 伊藤明子, 関東裕美, ほか. 今こそパッチテストを! *J Visual Dermatol*. 2016;15: 230-239.
- 10) Nonaka H, Nakada T, Iijima M, *et al*. Metal patch test results from 1990-2009. *J Dermatol*. 2011;38:267-271.
- 11) 鶴田京子. 鳥居パッチテスト試薬 (case 23) 塩

- 化第二水銀. *J Visual Dermatol.* 2016;15:284-285.
- 12) 多田有希. ワクチンで自閉症になるって本当? チャイルドヘルス. 2006;9:880-884.
 - 13) 中山哲夫. ワクチンに含まれる化学物質が体に悪影響を与えたりしないの? 添加物の意味と安全性. 薬局. 2016;67:382-387.
 - 14) 日比野聡, 阿部祥英, 北林 耐, ほか. 小児におけるチメロサル無添加インフルエンザワクチンの安全性に関する検討. 小児感染免疫. 2006;18:103-108.
 - 15) 角田孝彦, 佐藤文字, 矢口順子, ほか. HB ワクチンの防腐剤チメロサルによる皮下結節の1例. 山形済生館医誌. 2017;42:63-65.
 - 16) 関東裕美. パッチテストパネル (S)-2 (case 20) チメロサル. *J Visual Dermatol.* 2016;15:278-279.
 - 17) Lachapelle J, Maibach H. Baseline series of patch tests. In *Lachapelle J, Maibach H, eds. Patch testing and prick testing: a practical guide official publication of the ICDRG. 3rd ed.* Berlin: Springer-Verlag; 2012. pp79-93.
 - 18) 伊藤明子, 松永佳世子, 鈴木加余子, ほか. ジャパニーズスタンダードアレルゲン (JSA) 2015 の 2017 年度陽性率. 日皮免疫アレルギー会誌. 2018;2:200.
 - 19) 伊藤明子, 松永佳世子, 鈴木加余子, ほか. ジャパニーズスタンダードアレルゲン (JSA) 2015 の 2015 年度および 2016 年度陽性率. *J Environ Dermatol Cutan Allergol.* 2017;11:440.
 - 20) 環境省. 水銀に関する国内外の状況. 平成 26 年 5 月. (2019 年 9 月 10 日アクセス) <https://www.env.go.jp/council/05hoken/y0512-01b/mat03.pdf>
 - 21) 環境省. 水銀による環境の汚染の防止に関する法律等の概要. 平成 29 年 3 月 14 日修正版. (2019 年 9 月 10 日アクセス) <https://www.env.go.jp/chemi/tmms/law.html>
 - 22) SankeiBiz. 「赤チン」来年で姿消す 最後のメーカー生産中止. 2019 年 4 月 16 日. (2019 年 9 月 10 日アクセス) <https://www.sankeibiz.jp/business/news/190416/bsc1904162052018-n1.htm>

RESEARCH ON CHANGES OF MERCURY SENSITIZATION

Yuni HIRANO¹⁾, Yurina KASA²⁾, Hirokazu UNO²⁾,
Shinpei OHTOSHI²⁾, Hiroomi HOSAKA³⁾, Hirohiko SUEKI¹⁾
and Tokio NAKADA^{*2)}

Abstract — Mercury is a metal that induces allergic contact dermatitis. To evaluate sensitization to mercury, we diagnostically patch tested 1,683 patients (355 men, 1,328 women; age ranging from 4 to 90 years; mean 44.7 years old) at Dermatology Department of Showa University East Branch, Northern Yokohama and Fujigaoka Hospitals from March 1990 to June 2018. For the patch test, 0.05% mercuric chloride was applied on the back for 2 days, and the results were read using the International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) scoring system at 2, 3, and 7 days after application. Reactions ranging between + to +++ at day 3 (1990 ~ March, 2011) or day 7 (April, 2011 ~) were regarded as positive. A total of 130 patients (15 men and 115 women) positively reacted to it, and the positive rate was 7.7%. Among the 130, 61% were subjects less than 40 years old. Positive rates from 1990 to 1999 were 13.3%, and those from 2000 to 2009 and after 2010 were 5.4% and 4.8%, respectively. In particular, positive rates in subjects less than 40 years old showed a marked decrease. Our results indicate that mercury sensitization is occurring in the younger age than previously. We suspect that mercurochrome or red ink pad may play an important role for mercury sensitization. Although mercuric chloride positive rate has decreased for 29 years, it remains higher than positive rates to many allergens of Japanese standard allergen 2015. Hence, mercury should be regarded as an important allergen in Japan.

Key words: mercury, allergic contact dermatitis, patch testing, mercurochrome, red ink pad

[Received August 23, 2019 : Accepted September 25, 2019]

¹⁾Department of Dermatology, Showa University School of Medicine

²⁾Department of Dermatology, Showa University Fujigaoka Hospital

³⁾Department of Dermatology, Showa University Northern Yokohama Hospital

* To whom corresponding should be addressed