

## 掌 蹠 膿 疱 症 に お け る 金 属 感 作 に 関 す る 検 討

奥 村 恵 子 <sup>1</sup> 伊 藤 雄 太 <sup>1)</sup> , 濱 田 裕 子 <sup>1)</sup> , 宇 野 裕  
和 <sup>1)</sup> , 末 木 博 彦 <sup>2)</sup> , 中 田 土 起 丈 <sup>1)</sup>

1) 藤 が 丘 病 院 皮 膚 科

2) 医 学 部 皮 膚 科 学 講 座

ラ ン ニ ン グ タ イ ト ル : 掌 蹠 膿 疱 症 に お け る 金  
属 ア レ ル ギ ー

## 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 し た 1025 名 （ 男 210 名 ， 女 815 名 ， 4 か ら 85 歳 ， 平 均 年 齢 40.1 ± 18.1 歳 ） を 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 ，  $\chi^2$  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<sup>1)</sup>わが国では独立疾患として扱われている<sup>2)</sup>。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<sup>2)</sup>。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）<sup>3,4)</sup>。治療はステロイドや活性型ビタミンD<sub>3</sub>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<sup>5)</sup>。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<sup>1,4,6)</sup>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1025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），パッチテスター「トリエ」（1995～2012）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<sup>7,8)</sup>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%)，0.05%塩化第二水銀(5.4%)の順に高く，他は全て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，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)。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医科領域・歯科領域で検討が加えられてきた<sup>9-11)</sup>。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<sup>12)</sup>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例にみられ、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。

Nakayama<sup>13)</sup> 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<sup>14,15)</sup>。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<sup>16)</sup>。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<sup>17)</sup>。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，アレルギーの供給源になりうることが示されている<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>。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。Lachapelle<sup>20)</sup> 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<sup>21)</sup>、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: *Rook's Textbook of Dermatology online* (Burns T, Cox N, Griffiths C, eds): Blackwell Publishing Inc. 2010.
- 2) 大久保ゆかり . 膿疱性乾癬 , 掌蹠膿疱症 ,  
アロポー稽留性肢端皮膚炎 . MBDerma. 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 . 西日皮膚 . 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 . 皮膚科診療カラーアト  
ラス大系 Vol. 3. 東京 : 講談社 . 2009; 160-162.

- 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**: 1375-80.
- 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．日臨皮医学会誌．2006; **23**: 126.
- 7) Wilkinson DS, Fregert S, Magnusson B *et al.* Terminology of  
contact dermatitis. *Acta Dermato-venereol (Stockh)* 1970; **50**:  
287-292.
- 8) Lachapelle J, Maibach H. Patch testing methodology. In: Lachapelle  
J, Maibach H, eds. *Patch testing and prick testing*, 3rd edn.  
Springer; 2012; 35-77.

- 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**: 703-6.
- 10) 森山 雅，神田 詩，川野 真，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。齒  
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**: 1775-82.
- 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  
2002; **10**: 149-55.
- 15) Nonaka H, Nakada T, Iijima M, *et al.* Metal patch test results from  
1990-2009. *J Dermatol.* 2011; **38**: 267-71.
- 16) 中井泉．元素図鑑．初版．東京：KKベス  
トセラーズ；2013.
- 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 99: 1243-1254, 1989.

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. pp 70-75.

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. pp118-21.



## 図表の説明

Fig.1 Clinical feature of palmoplantar pustulosis

Multiple tense pustules were disseminated on the erythematous and hyperkeratotic base.

Table 1. Patient characteristics

Table 2. Incidence of dermatologic disease in tested patients

Table 3. Metals, concentration, vehicle and laboratory

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

英 文 抄 録

**A Study on Metal sensitization in palmoplantar pustulosis**

Keiko Okumura<sup>1)</sup>, Yuta Ito<sup>1)</sup>, Yuko Ohkawa<sup>1)</sup>, Hirokazu Uno<sup>1)</sup>, Hirohiko

Sueki<sup>2)</sup>, and Tokio Nakada<sup>1)</sup>

1) Department of Dermatology, Showa University Fujigaoka Hospital

2) 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. 1025 patients (210 men and 815 women, ranging in age from 4 to 85 years; mean 40.1, S.D ±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  $\chi^2$  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

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		
Other diseases	eczema	561	contact dermatitis	376
			dyshidrotic eczema	54
			atopic dermatitis	52
			other eczema	79
		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	2	aq.	Torii Pharmaceutical Co. (Japan)
palladium chloride	1	//	//
potassium dichromate	0.5	//	//
nickel sulfate	5	//	//
cobalt chloride	1	//	//
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. <u>Hideo</u> 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	//	//

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

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



Fig.1. Clinical feature of palmoplantar pustulosis

