



Potential Efficacy of Low Metal Diets and Dental Metal Elimination in the Management of Atopic Dermatitis: An Open Clinical Study

足立, 厚子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1997-12-10

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2180

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002180>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	足立厚子（兵庫県）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	博ろ第1600号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与の日付	平成9年12月10日
学位論文題目	Potential Efficacy of Low Metal Diets and Dental Metal Elimination in the Management of Atopic Dermatitis: An Open Clinical Study (アトピー性皮膚炎治療における金属制限食および歯科金属除去の有効性について)
審査委員	主査 教授 市橋 正 光 教授 堀 田 博 教授 熊 谷 俊 一

論文内容の要旨

I. 序 文

ニッケル、コバルトなどの金属は身の回りの至るところに存在する。これらの金属で感作された人がその金属を一定量以上経口摂取すると、手湿疹、汎発性湿疹、扁平苔癬、掌蹠膿疱症などの種々の皮膚疾患が惹起される事が報告されている。また原因不明の難治性皮膚疾患が金属制限食により軽快したり、金属摂取により更に増悪したりすることも報告されている。

アトピー性皮膚炎（以降ADと略す）の病因は未だ不明である。ダニ、真菌、花粉などがADの増悪因子となることが判明している。金属アレルギーがADの増悪因子となるか否かについては一定の見解が得られていない。特に食品中や歯科金属中に含まれ消化管より吸収される金属が、ADを増悪しうるか否かについては全く検討されていない。よって我々は金属のパッチテストが陽性か、もしくは金属アレルゲンの経口負荷にて皮疹の増悪を示した中等症から重症のAD27例に対し、その金属を含有する食品の摂取制限もしくは歯科金属の除去を施行し有効性について検討した。

II. 対 象

1991年1月より1992年12月までの間に神戸大学皮膚科に受診したHanifin-Rajkaの診断基準を満たすAD220例を対象とした。このうち、金属含有製品に接触後、もしくは金属を多量に含有する食品を摂取した後にADの増悪を認めるか、あるいは発汗にてADが増悪するなど、金属アレルギーの合併の疑われた67例（男25例、女42例）のAD患者に対し、25種類の金属アレルゲンを用いてパッチテストを施行した。67例中57例で1種類以上の金属に陽性を示した。このうち中等症から重症の27例のAD患者（男7例、女20例、9-40歳、平均22.8歳）に対し、患者の同意のもとに金属摂取制限による治療を行った。いずれも広範にADの皮疹があり、効アレルギー剤、抗ヒスタミン剤内服、ステロイド外用剤、環境中ダニ抗原除去などの従来の治療で難治の症例である。全ての症例にアトピーの家族歴もしくは既往歴があり、血清IgE高値(580-23800U/ml, 平均5,858U/ml)で、ダニやカンジダに対する特異的IgEが陽性であった。

II. 方 法

アクセサリー、時計、家庭用品等の金属製品に接触したときの痒み、紅斑、湿疹の出現の既往の有無につき問診を行った。

25種類の金属アレルギーを貼付し48時間後に剥がして、貼付2日後、3日後、7日後に国際接触皮膚炎学会判定基準に準じて判定した。刺激による陽性反応を除外するため、パッチテストを繰り返し、陽性を確認した。

同意の得られた症例ではニッケル2.5mg、クロム2.5mg、コバルト1mgを硫酸ニッケル、重クロム酸カリウム、塩化コバルトの形で内服させ、それぞれ1週間後まで臨床症状を観察した。経口負荷後3日以内に皮疹の増悪をみたものを陽性と判定した。ニッケルについては2.5mgで陰性の場合5.6mgを内服させ観察した。

パッチテストや内服負荷テストにてアレルギーが証明された金属との接触の回避を指導した上で、食品中もしくは歯科金属より経消化管的に吸収される金属の摂取を制限した。即ち、パッチテストで陽性であった金属を多量に含む食品のリストをVeienらの原著および本邦での食品中金属分析表の結果に基づいて作製し、その摂取を可能な限り禁止した。歯科金属中に患者自身がパッチテストで陽性であった金属が含有されている場合、患者の同意のもとにその歯科金属の除去を施行した。

治療開始前と3カ月後の臨床症状をSeimourのADスコアを用いて記録し、そのスコアの減少が50%以下のものは無効もしくはやや有効、スコアが50-75%減少したものは有効、75%以上スコアが減少したものは著効と判定した。同時に治療開始前および3カ月後の血中好酸球数、血清LDHを測定し、Wilcoxon signed-rank testにて検定した。また金属接触過敏の既往歴の有無と金属除去治療の有効性との相関について、カイ2乗検定を用い検討した。

IV. 結 果

金属を経口負荷した4例では全例3日後以内に増悪を示した。1例はニッケル、1例はコバルトで、1例はクロムで、1例はニッケルおよびコバルトで経口負荷テスト陽性を示した。パッチテストや内服テストの結果をもとに、その金属を高濃度に含有する食品の摂取制限と歯科金属除去による治療を施行した。全27例中、著効7例(26%)、有効11例(41%)で有効以上が18例(67%)であった。9例(33%)は無効であった。金属制限食のみおこなった16例では3例(19%)が著効、7例(44%)が有効であった。金属制限食と歯科金属除去を行った7例では3例(43%)が著効、3例(43%)が有効であった。4例では歯科金属除去のみ行ったが、1例著効、1例有効、2例は無効であった。5例では歯科金属除去の目的で金属の剝削を施行した後48時間以内に一時的増悪を認めた。この5例は金属制限食、歯科金属除去にて著効もしくは有効を示した。またパッチテストで一時的増悪を示した症例も5例認めたが、全て金属除去にて著効もしくは有効を示した。

金属除去治療の有効性は金属接触過敏の既往歴の有無とカイ2乗検定で $P<0.01$ の相関を認めた。即ち著効もしくは有効を示した18例中14例(78%)が金属接触過敏の既往歴を持っていたのに対し、金属除去が無効であった9例中金属接触過敏の既往歴があったのは2例(22%)のみであった。

血液検査では著効例や有効例は治療前に比較し治療後の末血中好酸球数、血清LDHは有意に減少した($P<0.05$)。無効例では治療前後で有意差を認めなかった。

V. 考 察

今回の研究において27例のAD患者中18例(67%)で金属制限食もしくは歯科金属除去において著効

もしくは有効を認めた。4例では金属経口負荷にて一時的にADの増悪を認めた。金属のパッチテスト施行によって5例でADの増悪を認めた。このことより金属パッチテスト陽性のADでは、その金属を少量摂取したり皮膚より吸収することにより、皮疹の増悪がみられることがあることがわかった。

これまでに歯科金属のなかの金属は口腔内に少量溶出することが報告されている。掌蹠膿疱症や扁平苔癬などの症例が歯科金属除去により軽快したとの報告もある。ニッケル過敏患者がオートミール、大豆シチュー、チョコレートケーキなどニッケル多量含有食品を摂取すると、尿中ニッケル排泄の増加に伴い、手湿疹が増悪することが報告されている。よって我々は食品、歯科金属中の金属がADを増悪しうるのではないかと考えた。

我々の金属制限食のメニュー中の食品には食事アレルゲンとしてADを増悪させるものも含まれている。しかし自験例にはこれらの食品に対する、特異的IgE、スクラッチテスト、内皮テストが陽性の患者はいなかった。よって我々は、金属制限食による治療効果はいわゆる食事アレルゲン除去によるものではないと考える。

ADの多くは発汗により増悪する。摂取された金属は汗、毛、乳汁中に排泄されることが知られている。金属除去が有効であった症例の殆どは夏期に発汗により増悪するという既往をもっていた。よって我々は食餌中や歯科金属中の金属が血中に吸収されてから、汗器官で濃縮して皮表に排泄され、ADを増悪させると考えた。

Shanonはクロムに対する接触アレルギーから、典型的なAD皮疹を呈した数例を報告し、クロムとの接触回避により皮疹の消失をみたことからpseudo-atopic dermatitisという疾患概念を提唱した。我々の症例は、既往歴や家族歴にアトピー素因があり、血清IgEが高く、ダニなどの吸入抗原に対する特異的IgEを認めるため、pseudo-atopic dermatitisとは鑑別しうる。

金属アレルギーの既往があるにも関わらず、パッチテストが陰性のこともある。パッチテストの再検、皮内テスト、経口負荷テストにより金属アレルギーの存在が確かめられることがある。Veienらはパッチテスト陰性の湿疹例が少量の金属内服負荷にて増悪したことを示した。我々も、パッチテスト陰性のADが、ニッケル内服負荷にて増悪し、ニッケル制限食にて軽快した1例を経験している。パッチテスト陰性でも金属アレルギーを持つ患者がある可能性がある。

ADにおいて接触過敏が重要であるか否かは一定した見解が得られていない。即ち重症ADでは細胞性免疫が低下しているため、接触過敏は低下しているという論文がある。一方で湿疹局面ではアレルゲンの経皮吸収が増すため、接触過敏の頻度が増えるとの報告もある。パッチテストの方法およびテスト試薬の標準化および改良がすすんでいるが、とりわけADではパッチテストの反応が真にアレルギー反応であるのか、刺激反応であるのか鑑別する良い方法は未だ確立されていない。

金属アレルギーとADの関連についてもまだ一定の見解していない。ADでは金属アレルギーの頻度が低下しているとの説もある。頻度はnon-ADと同程度であるが、10代で金属過敏を獲得するとADが重症化するとの説、特に湿疹局面における金属アクセサリー着用が問題であるとの報告がある。我々の報告では金属接触過敏の既往の有無と難治性ADにおける金属除去治療の有効性とは正の相関を認めた。よって金属接触過敏を持つ患者では金属除去治療を試みる価値があると考ええる。

結論。今回の研究により食品や歯科金属に含まれ、消化管より吸収される少量の金属によりADが増悪しうること、金属のパッチテストや経口負荷テストが陽性の患者に金属制限食や歯科金属除去を施行することにより、軽快する症例があることを示した。

論文審査の結果の要旨

ニッケル、コバルトなどの金属で感作された人がその金属を一定量以上経口摂取すると、汎発性湿疹、扁平苔癬、掌蹠膿疱症などの種々の皮膚疾患が惹起される事が報告されている。アトピー性皮膚炎（以後ADと略す）の病因は未だ不明であるが、ダニ、真菌などがADの増悪因子となることが判明している。金属アレルギーがADの増悪因子となるか否かについては一定の見解が得られていない。特に食品中や歯科金属中に含まれ消化管より吸収される金属が、ADを増悪しうるか否かについては全く検討されていない。

本研究者は、金属のパッチテストが陽性か、もしくは金属アレルゲンの経口負荷にて皮疹の増悪を示した中等症から重症のADに対し、その金属を含有する食品の摂取制限もしくは歯科金属の除去を施行し有効性について検討した。Hanifin-Rajkaの診断基準を満たし、血清IgE高値でダニやカンジダに対する特異的IgEが陽性のAD220例を対象とした。このうち金属に接触後もしくは金属含有食品を多量摂取した後にADの増悪を認めるという既往から、金属アレルギーの合併の疑われた67例に対し、金属パッチテストを施行した。67例中57例で1種類以上の金属で陽性を示した。同意の得られた症例では硫酸ニッケル、重クロム酸カリウム、塩化コバルトの形で内服テストを施行し、3日以内に皮疹の増悪をみたものを内服テスト陽性と判定した。パッチテストおよび内服負荷テストの両テストで金属アレルギーが証明された27例の難治性AD患者に対し、金属との接触の回避とともに、食品中もしくは歯科金属より経消化管的に吸収される金属の摂取を制限した。即ち、パッチテストで陽性であった金属を多量に含む食品の食品のリストを作製し、その摂取を可能な限り禁止した。歯科金属中に患者自身がパッチテストで陽性であった金属が含有されている場合、患者の同意のもとにその歯科金属の除去を施行した。

全27例中、著効および有効を合わせて18例(67%)で、無効は9例(33%)であった。金属制限食のみおこなった16例では著効と有効を合わせて10例(63%)であった。金属制限食と歯科金属除去を行った7例では6例(86%)が有効以上であった。4例では歯科金属除去のみ行ったが、1例著効、1例有効、2例は無効であった。5例では歯科金属除去の目的で金属の剥離を施行した48時間以内に一時的増悪を認めた。この5例は金属制限食、歯科金属除去にて著効もしくは有効を示した。またパッチテストで一時的増悪を示した症例も5例認めたが、全て金属除去にて著効もしくは有効を示した。このことより金属の経皮のおよび経口の吸収が増加するとADが増悪し、減少するとADが軽快する症例の存在が示された。金属除去治療の有効性は金属接触過敏の既往歴の有無とカイ2乗検定で $P<0.01$ の相関を認めた。即ち著効もしくは有効を示した18例中14例(78%)が金属接触過敏の既往歴を持っていたのに対し、金属除去が無効であった9例中金属接触過敏の既往歴があったのは2例(22%)のみであった。血液検査では著効例や有効例は治療前に比較し治療3ヵ月後の末血中好酸球数、血清LDHは有意に減少した。 $(P<0.05)$ 。無効例では治療前後で有意差を認めなかった。

摂取された金属は汗、毛、乳汁中に排泄されることが知られている。金属除去が有効であった症例の殆どは夏期に発汗により増悪するという既往をもっていた。よって我々は食餌中や歯科金属中の金属が血中に吸収されてから、汗器官で濃縮して表皮に排泄され、ADを増悪させると考えた。

ADにおいて接触過敏が重要であるか否かは一定した見解が得られていない。即ち重症ADでは細胞性免疫が低下しているため、接触過敏は低下しているという論文がある一方で、湿疹局面ではアレルゲンの経皮吸収が増すため、接触過敏の頻度が増えるとの報告もある。金属アレルギーとADの関連についてもまだ一定の見解はない。ADでは金属アレルギーの頻度が低下しているとの説もあるが、

金属過敏を獲得するとADが重症化するとの説もある。我々の研究では金属接触過敏の既往の有無と難治性ADにおける金属除去治療の有効性とは正の相関を認めた。よって金属接触過敏を持つ患者では金属除去治療を試みる価値があると考ええる。食品や歯科金属に含まれ、消化管より吸収される少量の金属により、ADが増悪しうること、金属のパッチテストや経口負荷テストが陽性の患者に金属制限食や歯科金属除去を施行することにより、軽快する症例があることを示した。

ADの多発、重症化が問題となっている今日において、金属とくに体内に摂取される金属が、ADの増悪因子となりうるかについては、今後更に検討される分野であると考えられる。その発端となる本研究は意義あるものと考えられる。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。