チタンアレルギーの疫学的検討

一徳島大学歯科用金属アレルギー外来

Epidemiological study of titanium allergy (in Dental Metal Allergy Clinic at Tokushima University Hospital)

細木 真紀*

Key words チタン、アレルギー、接触皮膚炎、歯科

はじめに

チタンは地球を構成する地殻の成分として9番目に豊富な、金属としては4番目に豊富な元素であり、1700年代に発見された、製錬技術の進歩に伴い、日用品や工業用品はもとより、整形外科用の固定プレートや歯科用インプラントなど、さまざまな分野で使用されるようになってきている。チタンは長年、耐食性にすぐれ、生体親和性が高く、アレルギーをおこすことが少ない金属材料といわれてきた。しかし、最近になって、チタンによるアレルギーが疑われる症例が報告されるようになってきている。

徳島大学病院高次歯科診療部歯科用金属アレルギー外来では、2002年10月からパッチテスト用の試薬にTiO2を導入し、その後、2010年にTiCl4を追加した、2002~2006年までは疑陽性や陽性を示すものは認められなかったが、2006年以降はTiO2に陽性あるいは疑陽性を示す患者が出現し、TiCl4を導入した2010年以降は陽性あるいは疑陽性を示す患者が増加してきている。そこで、徳島大学病院高次歯科診療部歯科用金属アレルギー外来における金属試薬のパッチテスト結果を2010年からの5年間分集計し、統計学的検討を行ったので、ここに報告する。

1. 対象

2010年7月~2015年6月の5年間に金属アレルギーの 疑いで徳島大学病院高次歯科診療部歯科用金属アレ ルギー外来を受診した症例を対象とした.

Ⅱ. 方法

患者に対して医療面接と歯科的な診査を行い, その後,アレルゲンを特定するために,パッチテ

表1 パッチテスト試薬の内訳

No.	Allergen	% Vehicle	No.	Allergen	% Vehicle	
1	CuSO ₄	1 aq	15	IrCl ₄	1aq	
2	PdCl ₂	1aq	16*	MoCl ₅	1aq	
3	K ₂ Cr ₂ O ₇	0.5aq	17	AgBr	2pet	
4	NiSO ₄	5aq	18*	SbCl ₃	1 pet	
5*	NiSO ₄	2aq	19	ZnCl ₂	2pet	
6	CoCl ₂	2aq	20	MnCl ₂	2pet	
7*	HgCl ₂	0.1aq	21*	TiO ₂	30pet	
8	HgCl ₂	0.05aq	22*	TiO ₂	10pet	
9	SnCl ₄	1aq	23*	BaCl ₂	0.5aq	
10*	CdSO ₄	1aq	24*	BaCl ₂	0.1aq	
11	HAuCI ₄	0.2aq	25	CrSO ₄	2aq	
12	H ₂ PtCl ₆	0.5aq	26	Al ₂ O ₃	2aq	
13	FeCl ₃	2aq	27*	TiCl ₄	10pet	
14	InCl ₃	1aq	28*	TiCl ₄	5pet	

No mark:パッチテスト試薬金属(鳥居薬品)

*:自家製剤

徳島大学大学院医歯薬学研究部顎機能咬合再建学分野(〒770-8504 徳島市蔵本町 3-18-15)

^{*} Hosoki, Maki (講師)

表2 総合判定基準表

2/2 #00173/025-13/							
D2	D3	D7	アレルギー の有無	D2	D3	D7	アレルギー の有無
		-	無			-	無
		±	再テスト			±	再テスト
		+	有			+	有
		++	有			++	有
		-	無		±	-	無
	±	±	再テスト			±	再テスト
	-	+	有			+	有
15		++	有	+.		++	有
		-	再テスト	*		-	再テスト
	+	±	再テスト			±	有
	+	+	有		+	+	有
		++	有			++	有
		-	再テスト			-	再テスト
		±	再テスト		++	±	有
	++	+	有			+	有
		++	有			++	有
		-	無	++	-	-	無
		±	再テスト			±	再テスト
		+	有			+	再テスト
		++	有			++	再テスト
	±	-	無		±	-	無
		±	再テスト			±	再テスト
		+	有			+	有
		++	有			++	有
±	+	-	再テスト		+	-	再テスト
		±	有			±	有
		+	有			+	有
		++	有			++	有
	++		再テスト			-	再テスト
		±	有		1000	±	有
		+	有		++	+	有
		++	有			++	有

D2:2日後, D3:3日後, D7:1週間後

ストを行った. パッチテスト試薬21元素28品目 を表1に示す。17種類は鳥居薬品製パッチテスト 試薬金属で、11種類は自家製剤である。また、チ タンの自家製剤は中島10の報告に基づいて作製し た TiO₃ (30%, 10%) と TiCl₄ (0.1%, 0.05%) であ る. 絆創膏はパッチテスタートリイを用い、貼布2 日後、3日後、7日後に皮膚反応を判定した、判定 は ICDRG 基準によって行い、表2 に示す井上ら²⁾ の方法に従い総合判定し、必要な場合には再テス トを行った. また、患者の年齢、性別、疾患名あ るいは症状、紹介元、転帰等を記録した.

本研究は、徳島大学病院倫理委員会の承認を

表3 各試薬の陽性率と1種類以上の試薬に陽性反応を示 した患者の割合

		基剤	陽性者数 (例)	陽性率(%	
HgCl ₂	0.1	aq.	113	32.9	
PdCl ₂	1	aq.	100	29.1	
K ₂ Cr ₂ O ₇	0.5	aq.	93	27.1	
NiSO ₄	5	aq.	92	26.8	
NiSO ₄	2	aq.	79	23.0	
CoCl ₂	2	aq.	73	21.3	
IrCl ₄	1	aq.	67	19.5	
SnCl ₄	1	aq.	63	18.4	
H ₂ PtCl ₆	0.5	aq.	55	16.0	
MoCl ₅	1	aq.	45	13.1	
ZnCl ₂	2	pet.	40	11.7	
HAuCl ₄	0.2	aq.	29	8.5	
HgCl ₂	0.05	aq.	28	8.2	
TiCl ₄	0.1	aq.	22	6.4	
CuSO ₄	1	aq.	12	3.5	
FeCl ₃	2	aq.	12	3.5	
CdSO ₄	1	aq.	11	3.2	
InCl ₃	1	aq.	8	2.3	
TiCl ₄	0.05	aq.	7	2.0	
CrSO ₄	2	aq.	4	1.2	
Al ₂ O ₃	2	aq.	2	0.6	
SbCl ₃	1	pet.	2	0.6	
MnCl ₂	2	pet.	1	0.3	
TiO ₂	30	pet.	1	0.3	
AgBr	2	pet.	0	0.0	
TiO ₂	10	pet.	0	0.0	
BaCl ₂	0.5	aq.	0	0.0	
BaCl ₂	0.1	aq.	0	0.0	
少なく陽性	とも1種の試 を示した患者	256	74.4		

受け、疫学研究のための倫理ガイドラインに従っ て実施した. また、統計分析には SPSS 23.0J (SPSS Inc., Illinois, U.S.A.) を用いた.

Ⅲ. 結果

1. 患者数

5年間に来院した全患者数は344例(男性74 例, 女性270例) (7~85歳, 平均年齢54.3±16.6 歳) であった.

2. パッチテストの結果

全患者を対象とした群 (以下全患者群) におけ る各試薬の陽性率およびいずれか1種類以上の試

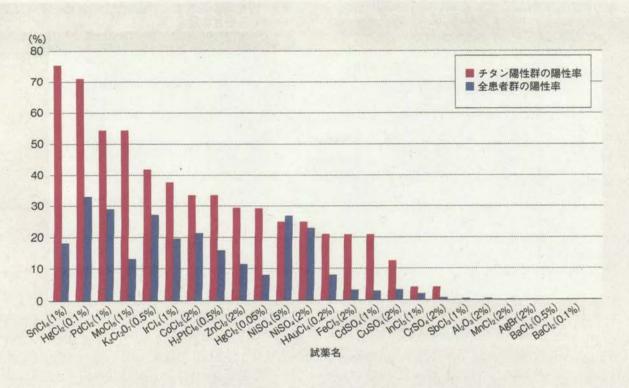


図1 チタンに陽性者群における他の金属元素の陽性率と全患者群の陽性率

薬に陽性反応を示した患者の割合を表3に示す. 鳥 居薬品製パッチテスト試薬金属17種類と自家製剤 11種類のパッチテストを行った344症例のうち、 いずれか1種類以上の試薬に陽性反応を示した患者 は、256例 (74.4%) であった、この値は他の報告 3.4) と比較して非常に高い割合であるが、344 例のう ちの329例 (95.6%) が開業歯科, 本院他科や皮膚 科などからの紹介患者であり、医療関係者の診断の 元に、金属アレルギーの疑いが高い集団が受診して いるため、陽性率が高かったと考えられた。

各種金属試薬のアレルギー陽性率は、HgCl。 (0.1%) が 32.9%でもっとも高く、以下 PdCl₂ (1%)、 K₂Cr₂O₇ (0.5%), NiSO₄ (5%) の順であった. 今回 HgCl。(0.1%) が例年より高かったものの、以前のわ れわれの報告 5.61 と陽性率の高い金属元素の傾向は変 わっていなかった.

水色の背景 (表3) で示す 4種のチタン試薬の陽 性率は、TiCl₄ (0.1%) が22例 (6.4%) でもっと も高く、次いで TiCl (0.05%) 試薬が 7 例 (2.0%) で、そのうちの6例はTiCl。(0.1%) にも陽性を示 していた. 一方, TiO₃ (30%) に陽性を示したも のは1例で、TiO₃ (10%) に陽性を示したものはい なかった. いずれかのチタン試薬に陽性を示した 患者(以下チタン陽性群)は24例(7%)であっ た. この24例は1~15種類(平均5.6種)の他 の試薬にも陽性を示し、チタン系試薬のみに陽性 を示した患者はいなかった. スピアマンの順位相 関係数によって各元素間の相関を検討した結果、 TiCl₄ (0.1%) の陽性率と有意な相関を認めたのは SnCl₄ (1%), HgCl₂ (0.1%), MoCl₅ (1%), ZnCl₂ (2%), PdCl₂ (1%), CdSO₄ (1%), FeCl₃ (2%), H₂PtCl₅ (0.5%), IrCl₄ (1%) であった. チタン合 金に含まれることが多い Fe には相関を認めたもの の、Al については相関を認めなかった.

図1 にチタン陽性群における他の金属試薬の陽性 率を全患者群と比較して示す、チタン陽性群におい て、高い陽性率を示した元素は SnCl₄ (1%), HgCl₂ (0.1%), PdCl₂ (1%), MoCl₅ (1%), K₂Cr₂O₇ (0.5%) の順で、NiSO (5%) 以外のすべての試薬におい て、全患者群の陽性率より高い陽性率を示した.

3. 男女比および年齢構成

全患者群の構成を図2に示す. 男女比は1:3.6 で、年齢構成は60歳代をピークとする一峰性の分 布を示していた. われわれの過去の報告 50 (男女比 は (1:4. 年齢分布は50歳代をピーク) と比較し

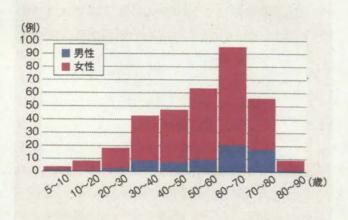


図2 全患者群の構成

て男女比は若干男性が多くなり、年齢分布は年齢 層が上がる傾向を認めたものの、ほぼ同様の傾向 であった.

チタン陽性群の年齢分布と男女比を図3に示す。 29~72歳(平均53.9歳, S.D13.3)女性15例, 男 性9例で、30歳代の女性の割合が高い傾向にあっ た. また. 男女比は1:1.7で全患者群における男 女比と比較して、男性の割合が高かった.

4. 診断名・症状名

受診時の主な診断名あるいは症状を表4に示す. 全患者群においては扁平苔癬 73 例 (21.2%), アク セサリーでかぶれた37例(10.8%), 掌蹠膿疱症・ 異汗性湿疹 31 例 (9.0%), 口内炎·口唇炎·歯肉 炎 31 例 (9.0%) 等で、過去のわれわれの報告 5 と ほぼ同様の傾向を示していたが、アクセサリーで

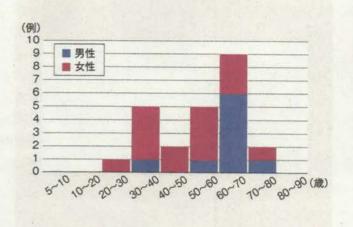


図3 チタン陽性者群の構成

かぶれたことを主訴に受診した患者の割合は多く なっていた。

一方、チタン陽性者群においては、アクセサ リーでかぶれたことを主訴に来院したものが6 例 (25.0%) でもっとも多く、以下、扁平苔癬 4 例 (16.7%), 湿疹 4例 (16.7%), 舌痛症 4例 (16.7%), 接触皮膚炎 4 例 (16.7%) の順であった

5. 歯科用インプラントとの関係

歯科用インプラントの有無と各試薬の陽性率を 比較するとほとんどの試薬において有意差は認め られなかったが、TiCl4 (0.1%) 試薬についての み、歯科用インプラント有の患者において、有意 に高い陽性率を示した (p=0.02). その一方. 図4 にチタン系試薬と歯科用インプラントの関係を示 すが、チタン陽性者 (24例) のうち、4例のみが

表4 受診時の主な疾患名・症状

Water Control							
診断名・症状	全患者群人数 (例)	全患者群割合(%)	チタン陽性群人数(例)	チタン陽性群割合 (%)			
扁平苔癬	73	21.2	4	16.7			
アクセサリーでかぶれた	37	10.8	6	25.0			
掌蹠膿疱症・異汗性湿疹	31	9.0	2	8.3			
ロ内炎・ロ唇炎・歯肉炎	31	9.0	0	0			
蕁麻疹	29	8.4	0	0			
湿疹	26	7.6	4	16.7			
舌痛症	21	6.1	4	16.7			
接触皮膚炎	13	3.8	4	16.7			
アトピー性皮膚炎	9	2.6	0	0			
発赤	5	1.5	0	0			
脱毛	4	1.2	0	0			
その他	47	13.7	0	0			
合計	344	100	24	100.0			

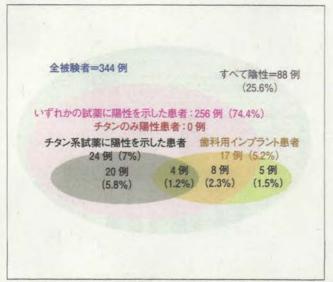


図4 チタン系試薬と歯科用インプラントの関係

歯科用インプラントの既往のある患者であり、残り20例はチタンとの関連を疑わせる因子は明確ではなかった。すなわち、歯科用インプラントを有する患者のチタン陽性率は高いといえるが、チタン陽性であるからといって歯科用インプラントを有しているわけではないといえる。統計学的には有意差はなかったが、チタン陽性者24例のうち、装飾品等による接触皮膚炎を自覚するものが10例あり、なんらかの関連が疑われた。また、歯科用インプラントの既往のある患者17例のうちすべての試薬に陰性を示した症例も5例あり、その5例の症状は、痒みや違和感を訴えるものが4例、口腔扁平苔癬が1例であり、明確なアレルギー症状を示す患者の割合は少なかった。

IV. 考按

生体材料を扱うにあたっては、物理的化学的評価や、ヒトや動物に対する安全性評価が必須である。また潜在的細胞毒性との関係についても安全性を確保する必要があり、アレルギーについても注意を払う必要がある。歯科治療においては種々の金属材料や有機材料が用いられ、それらの材料もまたアレルギーの原因となることが報告されている。歯科金属によるアレルギーは1928年にFleischmann⁷⁾が歯科充填材料のアマルガム中に含まれる水銀による口内炎と肛門周囲の皮膚炎を報告した。翌年、Blumenthal ら 8) が水銀に対す

る類似の報告をし、その後、諸外国でさまざまな金属に対するさまざまな症状が報告されてきた。中でも、ニッケル、クロム、水銀、パラジウムそしてコバルトはアレルギー症状をひきおこすことがよく知られている。しかも、その症状は、口腔内のみでなく手、足、あるいは全身の皮膚にさまざまな病態として認められている。われわれは歯科治療に用いる金属によってひきおこされるアレルギー疾患に対する診断と治療を行うとともに、徳島大学病院における金属アレルギー患者について疫学調査を行い、その結果を報告 5.6.9) してきたが、患者数は年々増加する傾向にある。

一方、チタンはすぐれた物性に加え、製錬技術の進歩によって、日用品や工業用品はもとより、整形外科用の固定プレートや歯科用インプラントなどの用途に広く用いられるようになってきている。チタン合金に対するアレルギーは以前から報告されてきたが、チタンそのものに対するアレルギーの報告は少なく、ニッケルチタン合金からのニッケルイオンの溶出によるもの等が多かった。そのため、チタンは比較的アレルギーをおこしにくい安全な金属とされていた。

しかし最近になってチタンそのものを原因とするアレルギーが疑われる症例が医科・歯科の各分野から報告されてきている。Petersら¹⁰⁾ は、心臓のペースメーカー上の皮膚に、痒み、発赤と腫脹を生じ、パッチテストの結果でもチタンに陽性を示した症例を報告している。また、Fage ら¹¹⁾ は、チタンに対する曝露の可能性、浸透性、アレルギー、疫学および臨床反応性等を Review にまとめ、チタンが安全に使用できるかどうかはまだ解決されていないと結んでいる。このように、チタンのアレルギーについては、いまだ議論の続くところである。

われわれの外来でもチタン系パッチテスト試薬に陽性を示し、チタンアレルギーを強く疑わせる症例を認めている $^{12)}$. 皮膚科での内服加療によっても、インプラント以外の歯科用金属除去によっても皮疹が消褪しなかったため、純チタン製歯科用インプラント(ASTM F-67, grade 4(N \leq 0.05, C \leq 0.08, H \leq 0.013, Fe \leq 0.5))を除去し、症状の改善を認めた.

一方、チタンのパッチテストのアレルゲンは標

準化されているとはいいがたい。中島1) は金属チ タンを切削して粉末にしたものをワセリン®と混 合したアレルゲンは切削片が刺激反応を惹起する ため適切ではなく、TiCl (0.1%) がチタン用パッ チテストアレルゲンとして好ましいと報告してい る. そこで、われわれはTiO2 (30%, 10%) TiCl4 (0.1%, 0.05%) をパッチテスト試薬として使用した が、TiO2の陽性率は低く、信頼性は低かった、パッ チテスト用の市販の材料の例としては、Calcium titanate (10%pet.), Ti (III) nitride (5%pet.), TiO2 (10%pet.), Ti (III) oxalate decahydrate (5%pet.), Ti (10%pet.) (Chemotechnique MB Diagnostics AB, Vellinge, Sweden) ♥, Titanium (1%pet), Titanium (IV) oxide (0.1%pet) (Smart Practice Canada, Calgary, Canada) 等があり、われわれ の外来でも現在は、Titanium (1%pet) と Titanium (IV) oxide (0.1%pet) を導入し、検討中である。 -方, in vitro 血液検査も、リンパ球幼若化試験やリン パ球遊走阻止試験等があるが、1試薬あたりの血液 採取量の問題や、金属を対象とした場合は偽陽性が 多くなる等の理由より、第一選択にはなりえていな () 12)

現在では、チタンは整形手術や歯科用インプラ ントなどの医療用途だけでなく、塗料や白色顔料. 日用品などにも使用されるようになってきている. 中でも TiO。は一般的な食品添加物であり、歯磨剤 や日焼け止めを含む化粧品や日常品の重要な成分と なっている. チタン含有製品の急速な拡大は、経皮 および粘膜曝露の機会を増加させている 11) といえ るため、今後アレルギー患者が増加する可能性は否 定できない、本研究においていずれかのチタンアレ ルゲンに対してアレルギー陽性反応を示した24例 (7%) についても、20例は、チタン製品による歯科 用インプラントや整形外科での治療既往はなく、環 境要因によるチタンへの感作が疑われた.

その一方で、歯科用インプラントを有する患者

群は、歯科用インプラントをもたない群よりもチ タンアレルゲンに対するアレルギー陽性反応の有 病率が高かった、この知見は、歯科用インプラン トがチタン感作のリスクを高める可能性があるこ とを示唆している. チタンは安定な金属とされて いるが、他の種類の金属と共存する場合、または 酸性環境でフッ素イオンにさらされた場合には易 腐食性になることが報告されている 13~15. 口腔内 は歯科治療によってさまざまな種類の金属材料が 使用されており、多くの歯磨剤にはフッ化物が含 まれているため、口腔内のチタンイオンの活性が 高くなる可能性があり、注意が必要である.

本研究の結果は、被験者数が少ないものの、チ タンアレルギーが存在する可能性を示した. パー ソナルケア製品や、医療および歯科用インプラン トに使用されるチタンが増加し、さらに TiO。の使 用が増加しているため、感作や曝露の機会は大幅 に増加していると考えられ、今後もチタンの安全 性を評価していく必要性があると考える.

〈汝献〉

- 1) 中島 航輝: 口腔病学会雑誌 74:92, 2007
- 2) 井上昌幸,ほか:歯科と金属アレルギー, デンタルダイヤ モンド,東京, p54, 1993
- 3) 野村修一,ほか:新潟歯学会雑誌 34:1,2004
- 4) 池戸泉美, ほか: J Environ Dermatol Cutan Allergol 8:1,
- 5) Hosoki M, et al: Biomed Mater Eng 19:53, 2009
- 6) 池田隆志,ほか:四国歯誌 9:123, 1997
- 7) Fleischmann P: Dtsch Med Wochen scher 54: 304, 1928
- 8) Blumenthal F, et al: Dtsch Med Wochen scher 55: 1720.
- 9) 細木真紀:日皮会誌 128:399, 2018
- 10) Peters MS, et al: Contact Dermatitis 11: 214, 1984
- 11) Fage SW, et al: Contact Dermatitis 74:323, 2016
- 12) Hosoki M, et al: J Prosthodont Res 60: 213, 2016
- 13) Koike M, Fujii H: J Oral Rehabil 28: 540, 2001
- 14) Matono Y, et al: Dent Mater J 25: 104, 2006
- 15) Fragou S, Eliades T: Pediatr Dent 32: 99, 2010