

一総説一

歯科金属アレルギーの臨床

野村修一¹, 橋本明彦²

新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔生命科学専攻
口腔健康科学講座 加齢・高齢者歯科学分野¹
新潟大学医歯学総合病院²

Clinical Aspects of the Allergy to Dental Metal

Shuichi Nomura¹, Akihiko Hashimoto²

*Division of Oral Health in Aging and Fixed Prosthodontics, Department of Oral Health Science,
Course for Oral Life Science, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences¹
Niigata University Medical and Dental Hospital²*

平成16年5月21日受付 5月21日受理

キーワード：歯科金属アレルギー，金属アレルギー外来，診断と治療

歯科における金属アレルギー

1. 金属アレルギー

金属アレルギーは金属が何らかの免疫学的機序によって生体に影響を与えることによって引き起こされる病態であり，装飾品の金属が直接皮膚に触れることによって生じるアレルギー性接触皮膚炎がよく知られている。金属が免疫・アレルギー反応を引き起こす作用機序について，次の3つが提唱されている¹⁾。

- ① 金属それ自身が何らかのアジュバント活性を有し，生体の免疫系を賦活する (intrinsic adjuvanticity)。
- ② 金属が古典的なハプテンと同様に組織適合性抗原，あるいは組織適合性抗原上に存在する自己ペプチドと結合し，T細胞が認識するエピトープを形成する。
- ③ 金属イオンが何らかの機序により抗原提示細胞内における抗原プロセッシングの過程に影響し，抗原提示細胞が自己抗原を提示するように変化させる。その結果，自己反応性のT細胞が誘導される。

このうち，いわゆる金属アレルギーの機序は②に相当する。

2. 歯科における金属アレルギーと病態像

口腔内の金属で皮疹が生じたとの最初の報告は，1928年のFleischmannによるアマルガム中の水銀を原因とす

る口内炎と肛門周囲の皮膚炎とされている²⁾。日本では中山らが歯科金属アレルギーによると思われる扁平苔癬³⁾，掌蹠膿疱症⁴⁾の症例を相次いで報告し，表1に示すように歯科用金属に対するアレルギーが病因，あるいは増悪因子となって発症した皮膚粘膜疾患を「歯科金属疹」と呼称することを提唱した⁵⁾。以来，歯科用金属アレルギーに関する様々な報告がなされ，徐々に歯科金属アレルギーの概念が浸透し現在に至っている。

表1 歯科金属疹 Dental metal eruption (中山：1974⁵⁾)

舌炎，口内炎，口唇炎，歯肉口唇炎，肉芽腫性口唇炎，蕁麻疹，クインケ浮腫，口腔内扁平苔癬，皮膚扁平苔癬，皮膚掻痒症，浮腫性紅斑，掌蹠膿疱症，好酸球性膿疱性毛包炎，難治性の手指皮膚炎（汗疱状皮膚炎），貨幣状湿疹，全身の皮膚炎（Pseudo atopic-dermatitis）
--

金属アレルギーが原因にあげられている主な疾患として，掌蹠膿疱症⁶⁾，接触皮膚炎^{7, 8)}，異汗性湿疹⁹⁾，扁平苔癬¹⁰⁻¹²⁾，Burning Mouth Syndrome¹³⁾ などがある。

① 掌蹠膿疱症

主な症状として，手掌足底に小水包が多発し，無菌性膿疱，紅斑，角質増殖を生じる。症状は慢性に経過し難治性である。罹患年令は中年に多く，男性より女性に多いと報告されている。

病巣感染が主な原因と考えられており、病巣として第一に口蓋扁桃、次いで菌性慢性病巣があげられている。他に金属アレルギー説や糖尿病の合併率が高いことなども報告されている。

② 接触皮膚炎

症状として、発赤腫脹が顕著で、さらに漿液性丘疹・小水疱・水疱を形成し、びらん・結痂に至る。掻痒ときに灼熱感が激しい。接触原が接触した部位に局限する。他の型に比べて潮紅浮腫の激しいこと、接触原の除去によって消退しうる点が特徴的である。

原因として、化粧品、草木、染髪料、石鹸・洗剤、ゴム、革製品、金属などが挙げられている。

③ 異汗性湿疹

症状として手掌足底部に小水泡、水疱が多発する異汗症が湿疹化したもの。水疱は水様透明の内容物を有する。

原因として汗貯留現象とする他、汗腺とは無関係で湿疹の一種とする向きもある。接触皮膚炎、ニッケル薬疹などとの関係も論じられる。

④ 扁平苔癬

症状として、多角形、扁平に隆起し、しばしば中央がわずかに陥凹した、淡紅～紫紅色の表面光沢を有する小丘疹が、集簇性または散在性、ときに帯状に並ぶ。融合して局面を形成することもある。通常、掻痒をともない四肢関節屈面・体幹・外陰部に好発する。ときに口腔粘膜にも浸潤性白斑びらんとして発する。

原因として諸説があり定まっていない。感染説（ウイルス・細菌）、免疫反応、循環障害説、アレルギー説、精神的ストレスなどが挙げられている。C型肝炎との合併が多いとの報告もある。

⑤ Burning Mouth syndrome

症状として、舌のヒリヒリするような痛みや燃えるような灼熱感を訴えるが、視診や触診などでは器質的変化が認められない。

原因として、心因や、さまざまな内科的疾患が基盤として考えられている。局所的には舌に対する刺激、口腔内ならびにその周辺におけるアレルギーの原因と疑われる金属や口紅などの化粧品が考えられている。

以上のように、金属アレルギー、特に歯科金属との関連が記載されている疾患においても、他に主要な発症原因が指摘されていることが多い。したがって、金属アレルギーと疾患との関係を模式化した図1が示すように、その症状が本当に金属アレルギーが関与しうる疾患によるのかを診断することが優先されるべきだと考える。一方で前述のように、歯科金属材料がアレルギーやそれ以外の免疫機序によって関与する可能性も考慮すべきである。

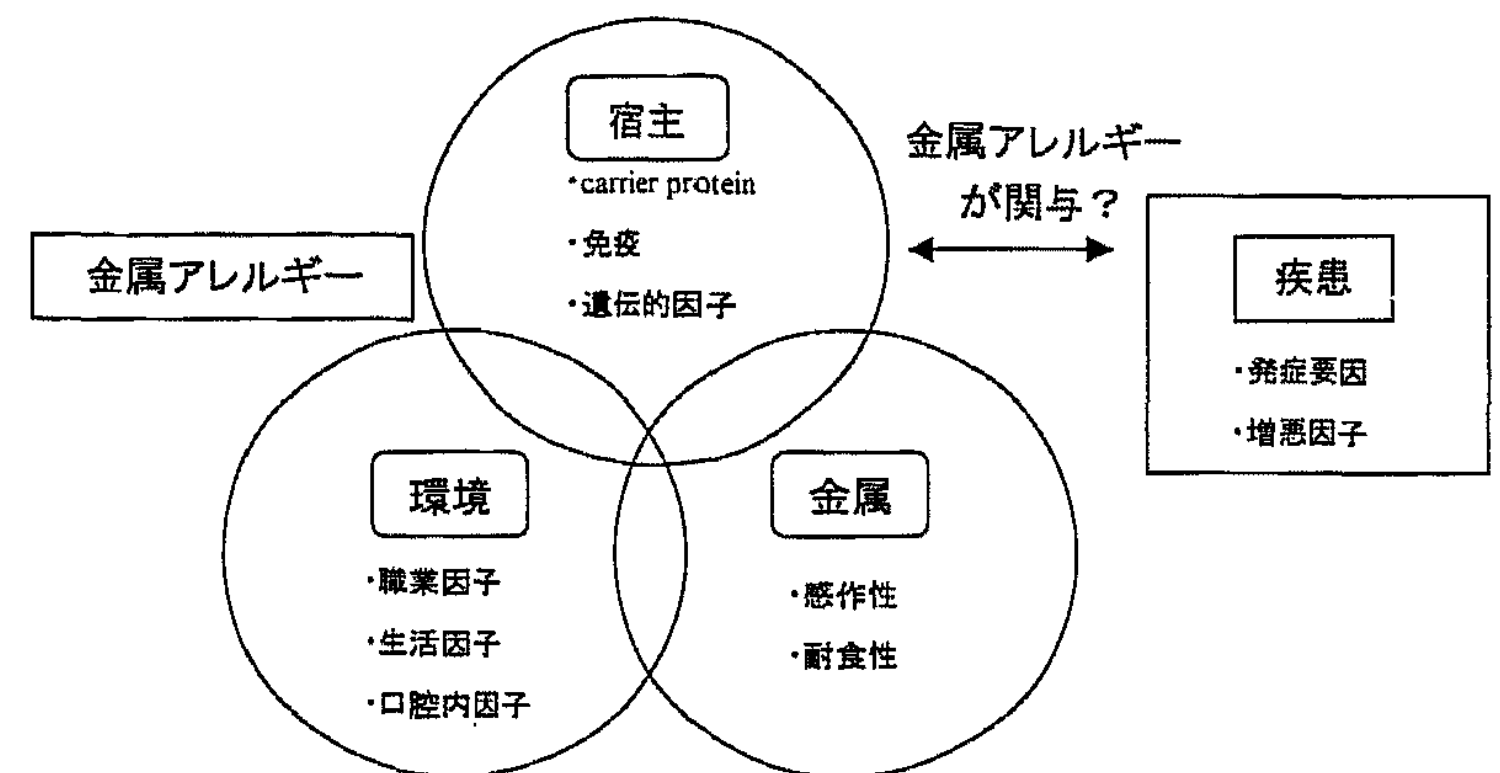


図1 金属アレルギーと疾患との関係

歯科金属アレルギーの診断と治療

1. 歯科金属アレルギーの診査

1) 既往歴、現病歴、現症

問診によって、難治性の皮膚粘膜疾患、日用金属製品によるかぶれ、歯科治療後に症状が増悪した既往の有無を確認する。口腔内に腐食した金属が装着されているかを診査する。また、視診ではわかりにくい隣接面の充填物や築造などの状況をエックス線画像で診査する。

2) 金属アレルギーの有無の診断

患者が感作している金属イオンを検査する方法として、現在、最も信頼性が高いのはパッチテストである。パッチテストは試薬を健常皮膚に貼布することで、人工的に接触皮膚炎を惹起させて判定を行う。皮膚科領域では接触アレルギーの検査として広く行われている。一定時間後の皮膚反応という、遅延型のアレルギー反応を調べる試験法である。

パッチテスト用絆創膏に試薬を滴下あるいは塗布し皮膚に貼布する。被験試薬数が少ない場合には上腕の屈側部を、試薬数の多い場合には背部が選ばれる。貼布2日後に絆創膏をはがし、貼布部位の反応を判定する。判定は2日後、3日後、7日後の3回行う（図2）。基本的には2日後、3日後の2回で判定が可能であるが、両時間で反応が異なる場合は通常3日後の判定を重視する。金属は刺激性の反応（非特異的反応）が生じやすいため、アレルギー反応と鑑別するためである。判定は表2に示すICDRG（International Contact Dermatitis Research Group）の基準¹⁴⁾に従って行う。

判定日について、中山は遅延型アレルギー反応では3日目以降に重要で明瞭な反応が出現することがあるので、7日目頃の判定を軽視できないと指摘している¹⁵⁾。さらに、歯科ではアレルギー含有金属を除去するという不可逆的な処置を伴うので、反応が曖昧な時には再検査によって金属感作の再現性を確認することが重要である¹⁶⁾。

表2 ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) の判定基準¹⁴⁾

-	: negative	陰性：反応なし
?+	: doubtful faint macular erythema only	擬陽性 紅斑のみ
+	: weak (non-vesicular) positive erythema, infiltration, possibly papules	弱陽性 紅斑，浸潤，ときに丘疹
++	: strong (vesicular) positive erythema, infiltration, papules, vesicles	強陽性 紅斑，浸潤，丘疹，小水疱
+++	: extreme positive bullous reaction	最強陽性 水疱
IR	: Irritant Reaction of different types	刺激反応

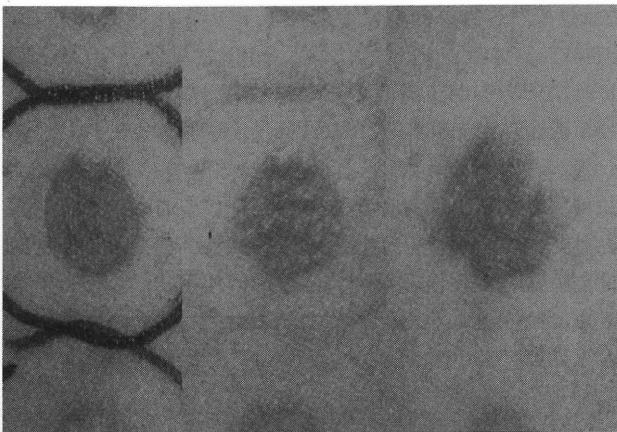


図2 パッチテストの様子
(左から2日，3日，7日後のAuの反応を示す。
7日後が最も強い。)

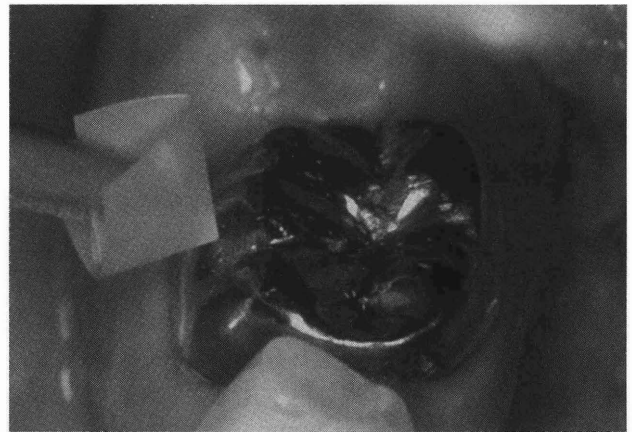


図3 EPMA用分析試料の採取法

3) 金属アレルギーの有無の診断

パッチテストによって特定された感作金属アレルギーが，金属修復物中から検出できるかを調べる。現在はX線マイクロアナライザ (EPMA)¹⁷⁾，X線蛍光分析装置 (XRFS)¹⁸⁾ などを用いて非破壊的に金属修復物の構成成分の同定が可能である。本学ではEPMAを用いて定性分析を行っている。EPMAは加速電子線を被験体に照射し，発生した特性X線を検出して，含有金属元素を分析する。図3，4にEPMA用分析試料の採取法と分析結果を示す。アレルギー金属の同定を目的とした定性分析なので，採取量は極わずかでも良く，アルミナサンドペーパーで擦過するか，未使用のシリコンポイントで金属粉を付着させれば十分である。採取後はシリコンポイントで研磨するだけでよい。

2. 歯科金属アレルギーの治療

1) 治療計画における留意点

(1) 金属アレルギー患者の病態

前述のように，掌蹠膿疱症では主な原病巣と指摘されている扁桃病巣¹⁹⁾の検索が行われていることが望まし

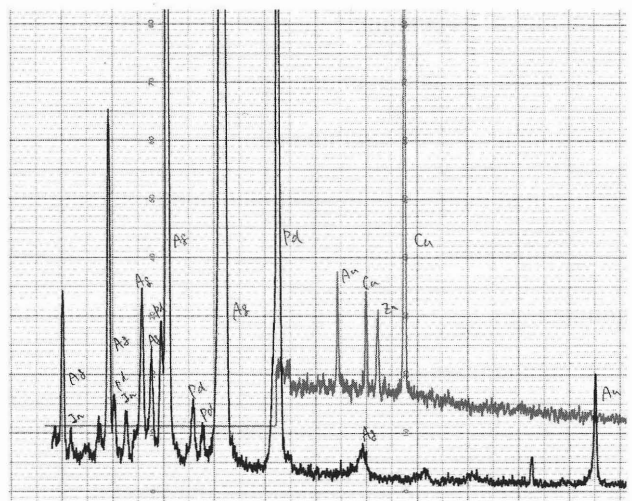


図4 EPMA分析結果

検出された特性X線の波形。図のチャートでは金，パラジウム，銀，銅，インジウム，亜鉛が検出された。

い。時には，根尖病巣など菌性病巣の検索が必要になることもある²⁰⁾。また，扁平苔癬ではC型肝炎合併^{21, 22)}の有無や，肝機能検査が行われていることが望ましい。このように，疾患によっては他に優先すべき治療もある。従って，病変に対する確定診断，皮膚科や口腔外科との

連携が得られていることが重要となる。

(2) アレルゲン金属の種類

金属アレルギー症例への歯科治療に際しては、後述の使用可能な歯科材料についても検討しておくことが必要である。アレルゲン金属の種類によって除去する歯数、治療期間、治療費が大きく異なってくるからである。主な材料の含有元素については成書²³⁾を参照されたい。

(3) 患者への説明と同意

治療計画の立案のみならず金属アレルギーの診査診断の前にも、上記2項目に関する説明を行い、患者の同意を得ておくことが重要である。病変の確定診断が得られる前や、自覚症状の無い症例への安易な検査目的のパッチテストは避けるべきである。

2) 金属アレルギーの除去

金属修復物を除去する際には、金属削片の周辺歯肉への迷入、飛沫金属の粘膜への付着を防ぐよう、時にラバーダムや歯肉保護用光重合レジン(ファストダム)等を併用してバキュームで吸引しながら慎重に切削することが望ましい。これらの配慮が、除去後に症状が悪化する「フレアアップ」を防ぐことにもなる。一方で、頻度は少ないが除去直後の「フレアアップ」の発生は、当該金属が増悪因子になっていることの臨床的な証明と考えている。

3) 暫間修復と経過観察

アレルゲン除去後は、即時重合レジンやコンポジットレジンなどで暫間修復を行い、経過を観察する。当科での予後調査において除去有効だった27症例では¹⁵⁾、症状改善までの期間は1カ月以内が最も多く、最長で1年であった。また、平均期間は3.6カ月だった。この結果から通常、除去終了後1~3カ月を目安に症状の経過観察を行っている。観察期間の決定については、問診における既往歴の有無、症状の程度、修復状況などから総合的に判断することが望ましい。

4) 日用品への注意

日用装飾品や食品中²⁴⁾にも金属が含まれるので、これらの使用や摂取をできるだけしないよう生活指導も重要である。この点について藤井は、歯科用金属アレルギーの場合、実際には、生体が装身具などから生活環境由来の金属イオンを取り込み、さらに口腔内修復物から溶出した金属イオンがこれに上乗せされ、有効濃度となって感作や臨床症状が誘起される場合も多いと指摘している²⁵⁾。

5) 再修復治療における留意点

(1) 前処置

Znがアレルゲン金属の場合、処置に用いる材料の成分に留意する。特に根管治療に用いる材料にはZnを含むものが多いため、できるだけ代替品を使用する。また、暫間被覆冠の仮着材にもZnが含まれているため、余剰の仮着材は十分除去する。合着材は接着性レジンセメント、グラスアイオノマー系を用いる。

(2) 最終修復での代替材料

① 金属材料

NiやCrがアレルゲン金属の患者に対しては、通常の金銀パラジウム合金や金合金を用いることができる。Pdがアレルゲンの場合には、Pd非含有金合金(図5)が有用であるが、高価であることが欠点で、もちろん合金組成金属がアレルゲンの場合は使用できない。

純チタン(図6)はAu、Agなどがアレルゲンの場合に使用される。Tiは溶出量が少なくアレルギーになり難いとされている。しかし、臨床的にも基礎的にも、感作性を検討した報告はない。口腔内の使用については、現時点では問題はないとされているが、整形外科領域では人工関節でのTiアレルギーが²⁶⁾、近年では歯科領域でもTi不適合症例²⁷⁾が報告されており、今後検討が必要であ

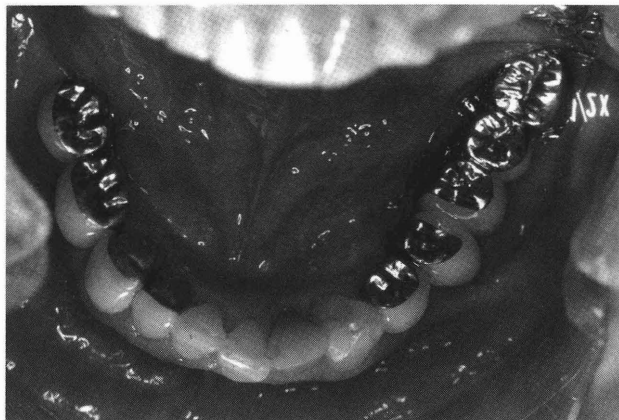


図5 Pd非含有金合金修復例

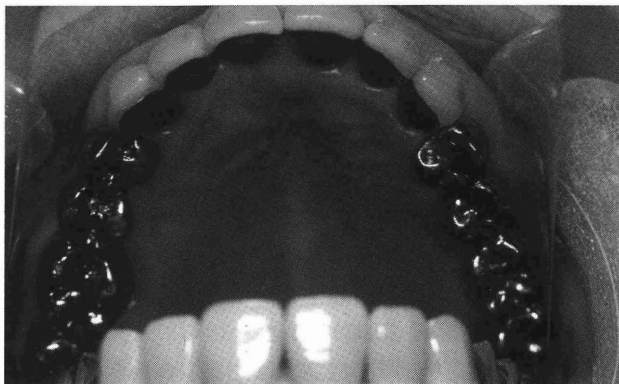


図6 純チタン修復例

る。また、加工性の点では鋳造性、切削性、研磨性に難がある。さらに、ろう着が困難な上に、ろうの組成金属がアレルギーとなっていることが多い。このため、将来はレーザー溶接の臨床応用が期待されているが、現在のところ広範囲なブリッジに使用するには純チタンは不向きである。

Ni-Cr合金については、Ni, Crの感受性が問題となるので使用しない方がよいと考える。

② 非金属材料

セラミックは感受性、審美性からは代替材料として最も適している。しかし、高価であること、物理的強度に劣るため大臼歯やブリッジに使用できないなどの欠点がある。

ファイバー強化型コンポジットレジン、いわゆるハイブリッドセラミックス(図7)は従来の菌冠用硬質レジンのファイバー含有量を多くしたもので、物性は大幅に向上し、セラミックより安価で操作性も良好である。しかし、補綴物としては硬質レジン同様、メタルの補強が必要な場合が多い。また、これらの材料については有機成分のアレルギー等が問題になる場合があるので使用時にやはり注意が必要である。



図7 ハイブリッドセラミックス修復例

本院における歯科金属アレルギーの臨床像

当分野では平成2年から金属アレルギー患者の歯科治療を開始した。平成7年10月には金属アレルギー外来を開設し、平成12年12月までに400人を越える患者が来院している。ここでは「金属アレルギー外来」における臨床像²⁸⁾を他施設での報告と交えて考察する。

1991年から2000年までの年間患者数の推移を図8に示す。「金属アレルギー外来」が開設された1995年以降は増加が著しい。この背景には当院における歯科の対応が関連する医療機関に周知されるようになり、紹介患者が増えたことがある。

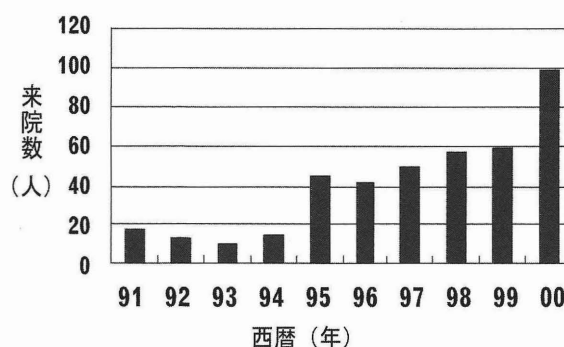


図8 年別患者数

患者の年齢分布では50歳代をピークとする1峰性を示した。また、男女比は1:1.98と女性の患者数が2倍であった。この患者群の特徴は、長崎大学歯学部病院における金属アレルギー被疑患者120名の年齢・性別分布とほぼ一致しているが²⁵⁾、東京医科歯科大学歯学部附属病院歯科アレルギー外来²⁹⁾におけるものとは若干異なっている。

患者の紹介元医療機関では、医学部附属病院皮膚科からが最も多く、次いで歯学部附属病院他科であった。金属アレルギー外来開設後は歯科医療機関からの紹介が増えた。医学部附属病院皮膚科からの紹介患者数の増加は著しいのは、当初は金属アレルギーが関与する患者だけが紹介されていたのに対して、平成7年からは皮膚科と共同で掌蹠膿疱症の病因検索を開始したことが挙げられる。さらに、掌蹠膿疱症だけでなく、異汗性湿疹などの疾患についても同様の依頼があり、患者数が増加した。医学部附属病院皮膚科からの紹介患者が全体の約40%を占めているのは、密接な連携体制を示すものであり、本院「金属アレルギー外来」の大きな特徴といえる。一方、歯科開業医からの紹介患者の増加は、口腔粘膜疾患や皮膚疾患への歯科用金属の関与が知られるようになったことを示している。

疾患別患者数を図9に示す。掌蹠膿疱症が最も多く、次いで皮膚炎、扁平苔癬、口腔不快感(口腔灼熱感、口内炎)の順であった。特に、金属アレルギー外来開設後の患者数(group 2)では掌蹠膿疱症群が著しく増加し、皮膚炎、扁平苔癬も約2倍となった。疾患別患者数は施設によって分類法が異なり単純には比較できないが、臨床診断名として、掌蹠膿疱症、接触性皮膚炎の患者数が多いのは共通している。

本院におけるパッチテストで、何らの試薬に陽性を示した感作陽性率は68.4%であった。感作陽性者でアレルギー元素を含んだ金属修復物を口腔内に保有していたアレルギー保有率は75.6%であった。感作陽性率は他の報告(Yontchevら³⁰⁾:顎顔面領域の主訴群27.2%, 皮膚炎群32.0%, Stenmanら³¹⁾:30.5%)と比べると高い値で

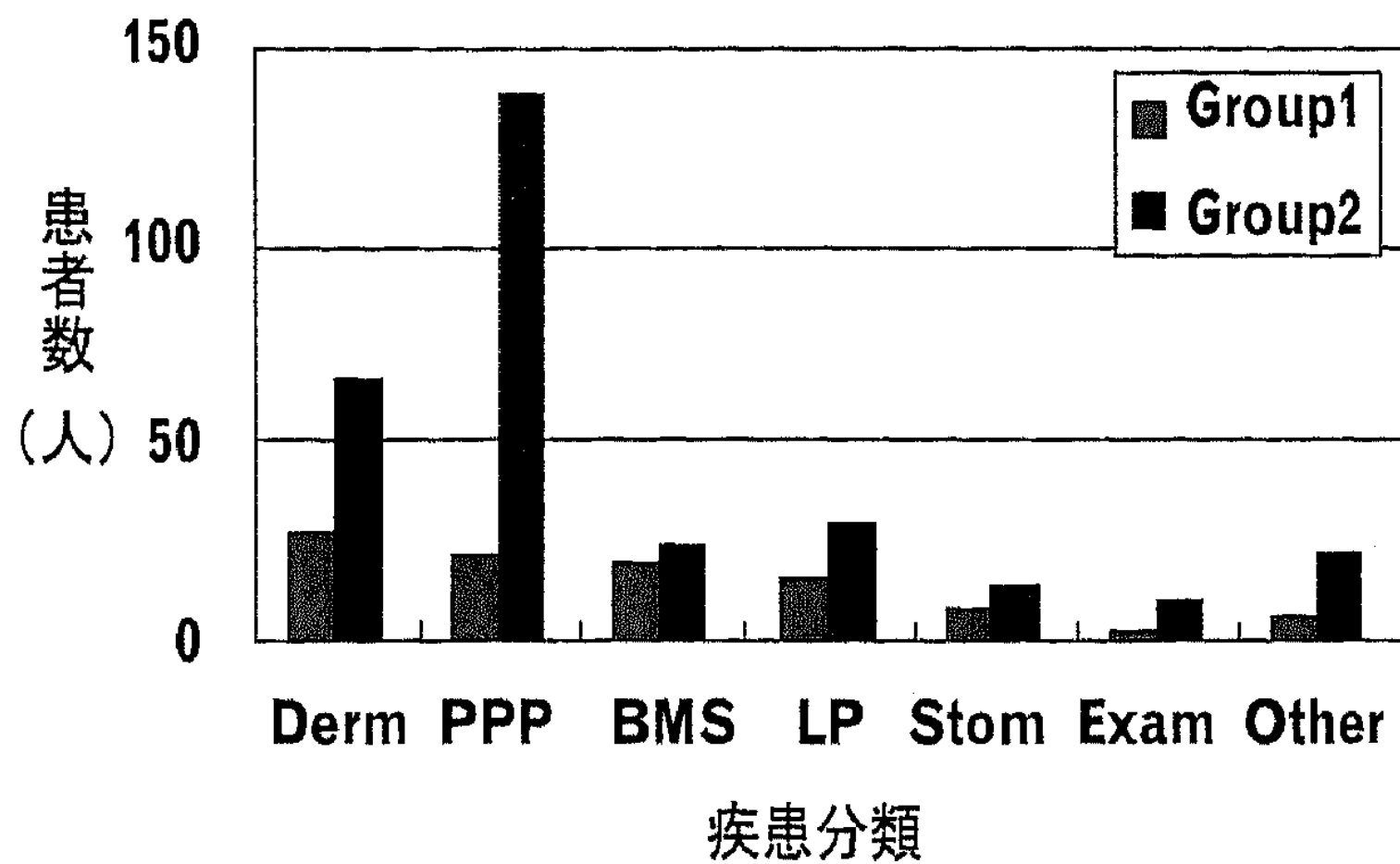


図9 疾患別患者数

Derm: 皮膚炎群, PPP: 掌蹠膿疱症群, BMS: burning mouth syndrome, LP: 扁平苔癬群, Stom: 口内炎群, Exam: 検査群, Other: その他

あった。その理由として、本院では症例の多くが他医療機関から紹介されて受診しており、金属アレルギーが強く疑われて受診したという背景が影響していると推察される。

図10は値の高かった上位10元素の感作陽性率を、図11はそれぞれのアレルギー保有率を示す。感作陽性率はPd, Co, Ni, Cr, Auの順で高かった。一方、アレルギー保有率はPdがもっとも高く、続いてAu, Zn, Sn, Hgの順であった。感作陽性率が上位の元素のうち、Co, Niは先人の報告³⁰⁻³²⁾よりも高い値を示していた。しかし、アレルギー保有率はMo, Ptを除く他の元素よりも低かった。一方、アレルギー保有率の高かったPd, Auは、本邦では金銀パラジウム合金と呼ばれる材料の主要成分であり、当外来においても成分分析を施行した225症例のうち85.8%でこの合金が使用されていた(図12)。Auの感作陽性率はStenmanらの報告³¹⁾よりも高い値を示したが、Marcussonの報告³²⁾よりも低かった。しかし、Pdにおいてはいずれの報告³⁰⁻³²⁾よりもはるかに高い値を示

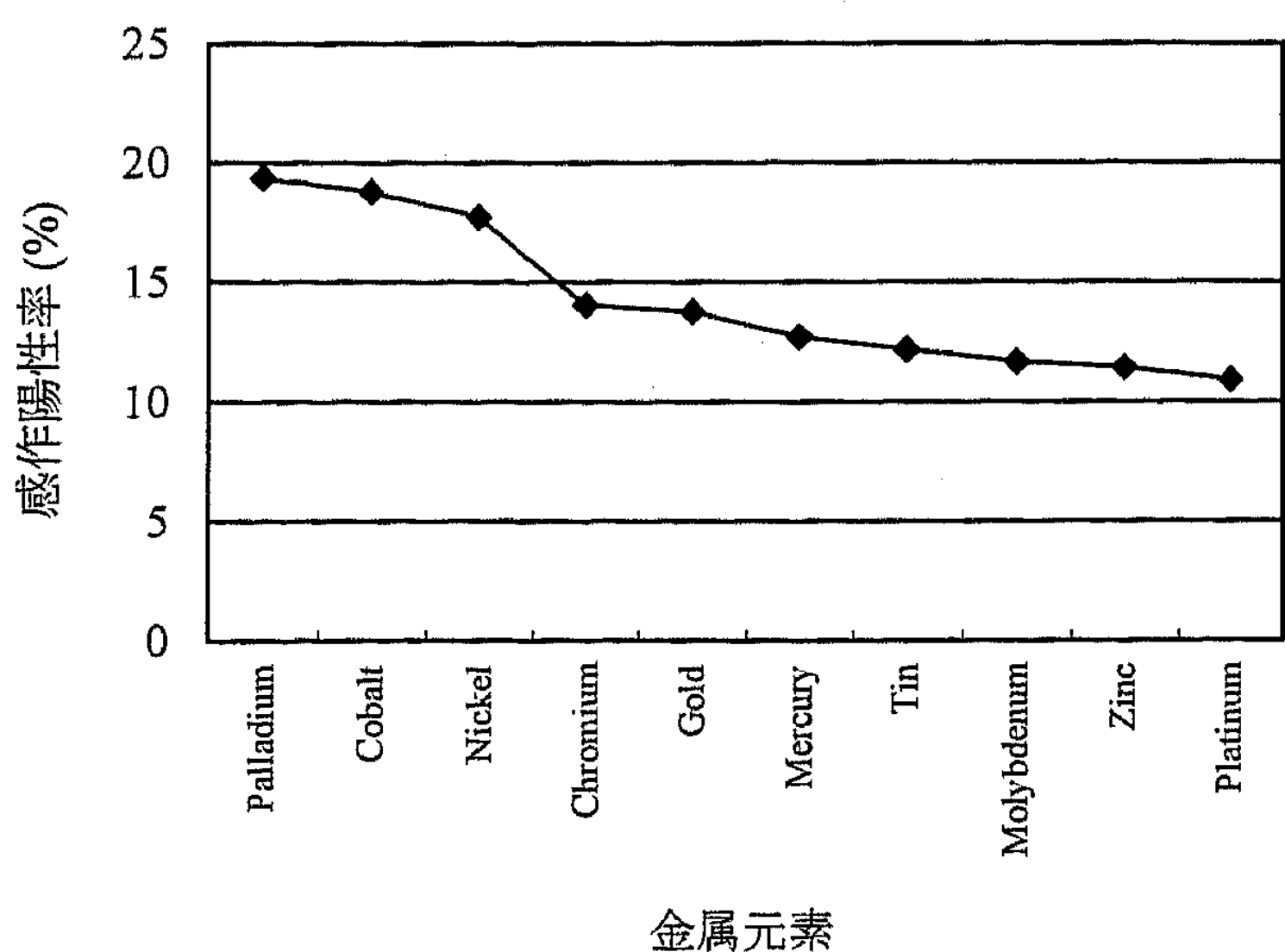


図10 金属元素別感作陽性率

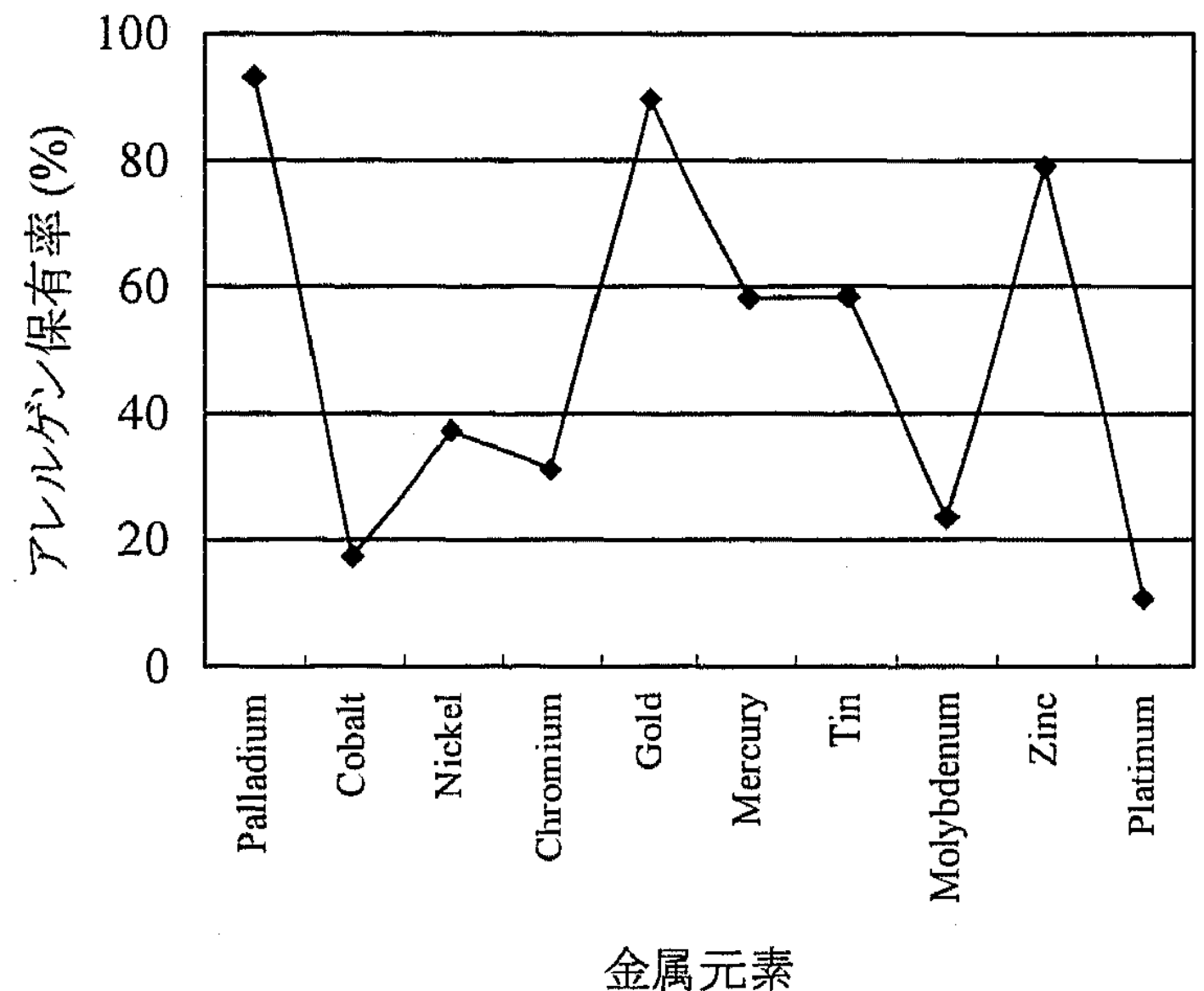


図11 金属元素別アレルギー保有率

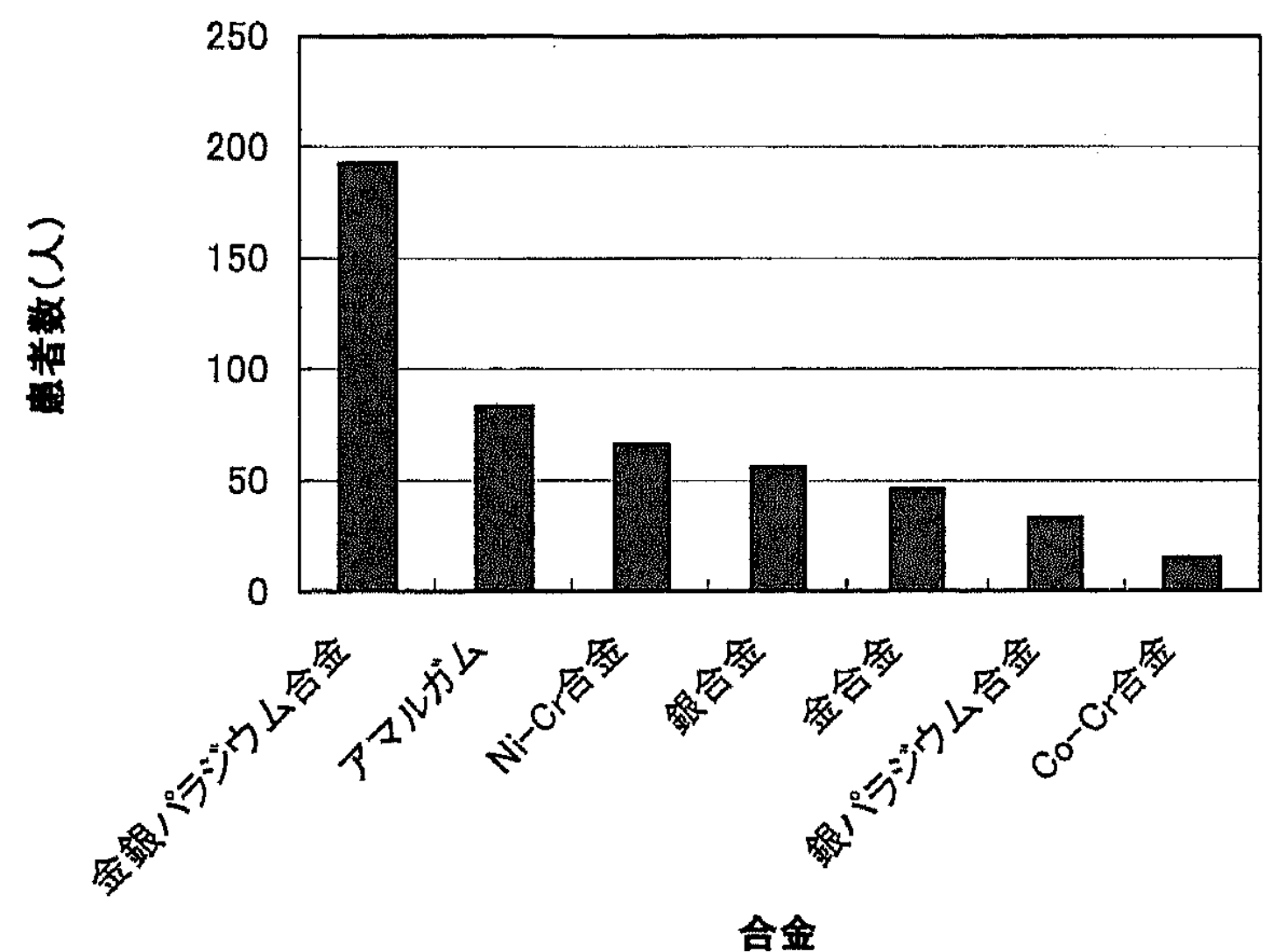


図12 合金別使用症例数

したことから、金銀パラジウム合金からの感作の可能性について今後検討する必要があるものと考えている。

今後の課題

1. 予防

金属の性質上、絶対にアレルギーを惹起しないものではなく、誰もが金属アレルギーになりうる。井上の報告によれば³³⁾、金属アレルギーの症状を自覚したことのない健常者においても、何らかの金属に感作されている人は約32%であった。金属アレルギーが歯科医療による医原性のものにならないよう、可能な限りの対策を行うべきである。

1) 金属の持つ感作性

Ni³⁴⁻⁴⁰⁾, Cr^{8, 41-43)}, Co⁴⁴⁾, Hg^{45, 46)}などは、従来から感作頻度の高い金属元素として注目されてきた。

また、Katsumuraら⁴⁷⁾によれば、実験動物を用いた感作性試験でPd, Ptは非常に強い感作性を示し、Auにおいても中等度～弱い感作性が認められたとしているが、

その後の追認はなくコンセンサスは得られていない。しかし、近年では皮膚科領域においても、Au^{46, 48-50)}、Pd⁵¹⁻⁵³⁾の臨床的な感作性調査の報告は少なくない。加えて、Tiの感作性については、強く言及したものはないものの上記の金属と比較して金属チタンは工業利用されてからまだ50年余りと短いので、利用が増えるにつれて今後問題が生じてくる可能性はある。

2) 金属の腐食、溶出

歯科用金属として使用されているものについては、金属イオンとして溶出を促進しないよう金属腐食の特性を知っておく必要がある。表3に金属イオンの溶出を引き起こすメカニズムを示す⁵⁴⁾。

常温での腐食は金属が電子を放出し、金属イオンとして溶出することで生じる電気化学的な反応である。すなわち、唾液という電解液に対し、装着された金属材料が溶出しにくい環境を維持できるかが重要である。電位差の大きい異種金属を使用すれば金属の溶出量が増大する可能性がある。生理食塩水中の電位を測定した我々の結果⁵⁵⁾では、高い方からTypeIV金合金、金銀パラジウム合金、銀インジウム合金、純チタン鑄造体、純チタン加工体、低融銀合金の順であった(図13)。Tiが耐食性に優れているのは、安定な酸化被膜の形成によって不動態化しているためとされていることから、この結果は試料作製時に酸化被膜が除去されたことが原因と推察でき

表3 金属溶出の主要原理⁵⁴⁾

1. 電気化学的溶出(異種金属腐食)
 - a. 金属外部→金属への電流流入(外部電流)
 - b. 金属内部の元素間に起こる電流(内部電流)
2. 細菌学的溶出(微生物腐食)
3. 圧力、応力による溶出(応力腐食)
4. Evansの通気差説(濃淡電池)
5. その他

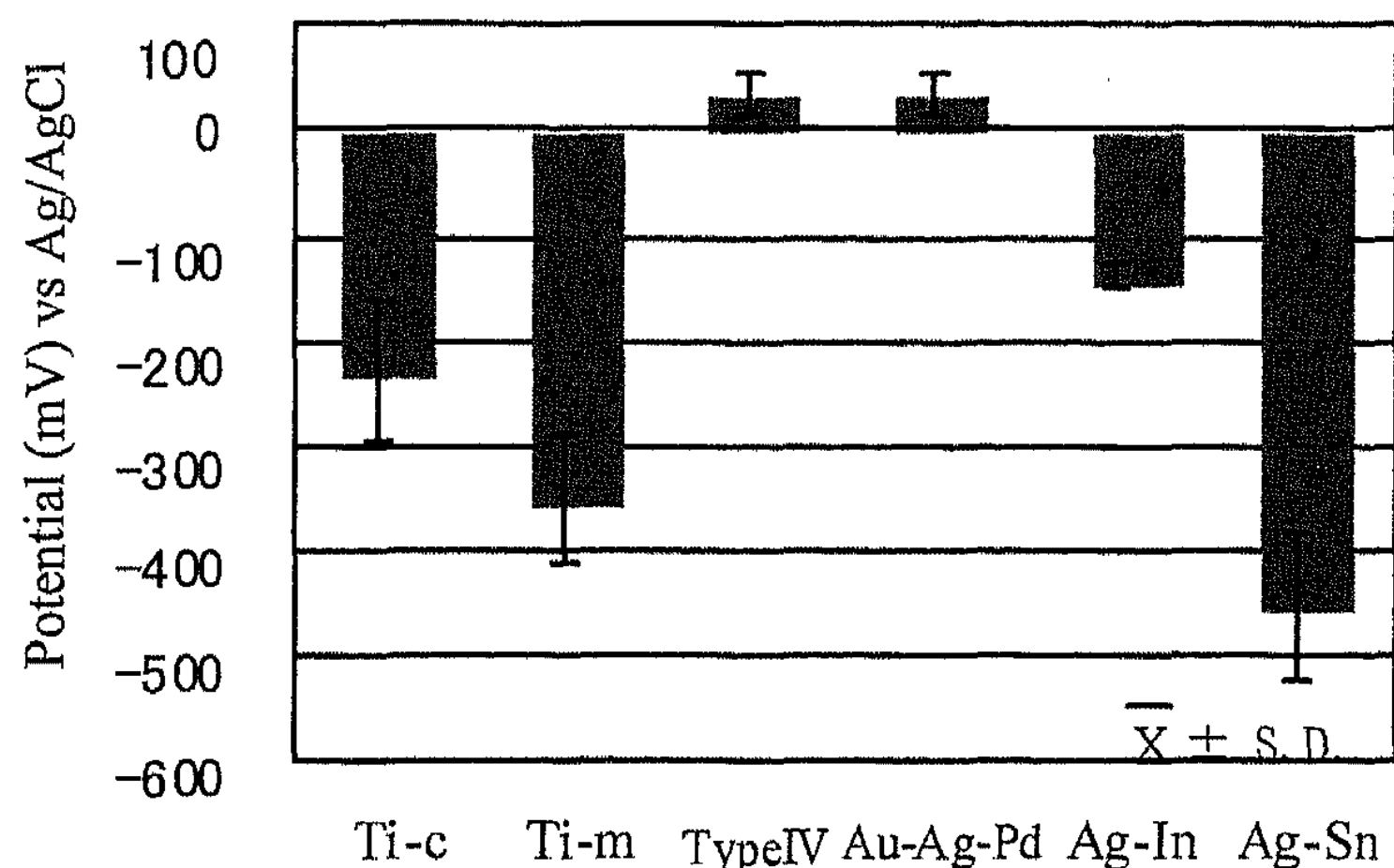


図13 各金属材料の自然電位

る。従って、口腔内では咬合接触によって酸化被膜が喪失する可能性は十分考えられることから、純チタンの貴金属との併用は避けるべきであろう。

2. 金属アレルギー有無の診断

1) パッチテスト

既述のように診断にあたっては、現時点ではパッチテストが最も確実とされ、広く行われている。しかし、長期間経過した後のパッチテストでは、必ずしも結果が一致しないことを臨床では経験する。これは、ある金属に感作した場合、それが一生続くかどうか結論づけられていないことや⁵⁶⁾、試薬濃度によってfalse negativeやfalse positiveが生じている可能性があることを示している。また、臨床統計⁵⁷⁾、T-cell clone³⁵⁾やモルモットを用いた実験⁵⁸⁾から、交感感作の可能性も指摘されている。このように、パッチテストの判定は慎重に行われるべきであり、今後も適正試薬の選択、濃度決定に注意を払っていく必要がある。

2) *in vitro*での検査法

現在、パッチテストに代わる金属アレルギー検査法として多くの報告がなされているのが、LST (Lymphocyte stimulation test: リンパ球刺激試験)である。LSTは、薬剤投与によって感作リンパ球が芽球化することを利用して、芽球化現象の形態学的観察や、³H-チミジン等の取り込み量の測定を行うことによって、感作の有無を判定する。これまで、Ni^{59, 61, 64, 65)}、Co⁶⁰⁾、Hg^{62, 63-66)}、Pd^{62, 65)}、Zn⁶²⁾、Au^{65, 66)}、Ag⁶⁵⁾、In⁶⁵⁾、Cr⁶⁶⁾、Ti⁶⁶⁾などへの報告がある。しかし、金属種によっては非特異的反応が生じるため、臨床的意義は低いとする指摘もあり^{59, 62, 63, 66)}、一般的に普及するには至っていない。

また、ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) 法の応用を試みた報告もなされている。ELISAでは、metallothioneinやhsp70⁶⁷⁾、IL-2⁶⁸⁾、IL-4⁶⁸⁻⁷⁰⁾、IL-5^{69, 70)}、IL-13⁷⁰⁾、IFN- γ ⁶⁸⁻⁷⁰⁾、TNF- α ⁶⁹⁾などのサイトカイン検出量を比較することで、金属感作診断の可能性が指摘されている。しかし、いずれも特定の元素にアレルギーのある患者を対象として行われており、複数の金属それぞれに対する感作の有無を判定するには至っていない。

以上のように、*in vitro*での金属アレルギー検査法を臨床導入するには、まだ多くの問題を抱えていると言える。しかし、パッチテストは来院回数も多く、金属試薬貼布による感作惹起の可能性¹⁵⁾も考慮すべきで、I型アレルギーにおけるRASTのような*in vitro*による金属感作試験が可能になることが望ましいと考える。

文 献

- 1) 相場節也：金属アレルギー．皮膚科免疫ハンドブック，玉置邦彦，塩原哲夫（編），103-107頁，中外医学社，東京，1999.
- 2) Thomson, J., Russell, J.A : Dermatitis due to mercury following amalgam dental restorations. Br. J. Derm., 82 : 292-297, 1970.
- 3) 中山秀夫，大城晶子，佐藤重臣，他：歯科金属アレルギーによると思われる扁平苔癬の2例について．耳鼻咽喉科，44: 239-247, 1972.
- 4) 中山秀夫，村田真道，中野直也，他：金属アレルギーの観点から検討した掌蹠膿疱症．皮膚臨床，16 (5) : 313-329, 1974.
- 5) 中山秀夫，村田真道，森戸百子：歯科金属による感作の可能性について．歯界展望，43 : 382-389, 1974.
- 6) Nakamura, K., Imakado, S., Takizawa, M., et al. : Exacerbation of pustulosis palmaris et plantaris after topical application of metals accompanied by elevated levels of leukotriene B4 in pustules. J. Am. Acad. Dermatol., 42 : 1021-1025, 2000.
- 7) Walton, S., Nayagam, A.T., Keczes, K. : Age and sex incidence of allergic contact dermatitis. Contact Dermatitis, 15 : 136-139, 1986.
- 8) Akasya-Hillenbrand E, Ozkaya-Bayazit E. Patch test results in 542 patients with suspected contact dermatitis in Turkey. Contact Dermatitis 46 : 17-23, 2002.
- 9) Christensen, O.B. : Prognosis in nickel allergy and hand eczema. Contact Dermatitis, 8 : 7-15, 1982.
- 10) Koch, P., Bahmer, F.A. : Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations : a clinical, allergological, and histologic study. J. Am. Acad. Dermatol., 41 : 422-30, 1999.
- 11) Scalf, L.A., Fowler, J.F.Jr., Morgan, K.W., et al. : Dental metal allergy in patients with oral, cutaneous, and general lichenoid reactions. Am. J. Contact Dermat., 12(3) : 146-150, 2001.
- 12) 清水純子，伊藤明子，橋本明彦，他：新潟大学皮膚科における10年間の扁平苔癬症例のまとめ；特に歯科金属との関連について．日皮会誌，114 : 1277-1282, 2004.
- 13) James, J., Ferguson, M.M., Frosyth, A. : Mercury allergy as a cause of burning mouth. Br. Dent. J., 159 : 392, 1985.
- 14) Fisher, A.A. : In contact dermatitis, 3rd ed. P. 9-29, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986.
- 15) 中山秀夫：皮膚科の対応法．GPのための金属アレルギー臨床，井上昌幸（監），74頁，デンタルダイヤモンド社，東京，2003.
- 16) 橋本明彦，我田 健，西澤泰朋，他：歯科金属アレルギーが疑われる症例の臨床統計学的検討．新潟歯学会誌，26(1) : 39-49, 1996.
- 17) Hayashi, Y., Nakamura, S : Clinical application of energy dispersive x-ray microanalysis for nondestructively confirming dental metal allergens. Oral Surg. Oral Med. Oral. Patho, 77 (6) : 623-626, 1994.
- 18) Forsell, M., Marcusson, J.A., Carlmark, B, et al. : Analysis of the metal content of in vivo-fixed dental alloys by means of a simple office procedure. Swed. Dent. J., 21 : 161-168, 1997.
- 19) Akiyama, T., Seishima, M., Watanabe, H., et al. : The relationships of onset and exacerbation of pustulosis palmaris et plantaris to smoking and focal infections. J. Dermatol. 22(12) : 930-934, 1995.
- 20) 山本洋子，橋本明彦，富樫きょう子，他：掌蹠膿疱症における歯性病巣治療の有効性について．日皮会誌，111 : 821-826, 2001.
- 21) Mignogna MD, Lo Muzio L, Favia G, et al. Oral lichen planus and HCV infection : a clinical evaluation of 263 cases. Int J Dermatol, 1998; 37:575-578.
- 22) Lodi G, Olsen I, Piattelli A, et al. Antibodies to epithelial components in oral lichen planus (OLP) associated with hepatitis C virus (HCV). J Oral Pathol, 1997; 26:36-39.
- 23) 井上昌幸（監）：GPのための金属アレルギー臨床．デンタルダイヤモンド社，東京，2003.
- 24) 足立厚子，堀川達弥，西井十樹子，他：アトピー性皮膚炎における金属制限食と歯科金属除去の有効性について．臨床皮膚科，48(3) : 241-248, 1994.
- 25) 藤井弘之：金属アレルギーと歯科臨床．日本歯科医師会雑誌，49 : 6-16, 1996.
- 26) Lalor, P.A., Revell, P.A., Gray, A.B., et al. : Sensitivity to titanium. A cause of implant failure?. J. of Bone & Joint Surgery, 73 : 25-28, 1991.
- 27) 大安 努，藤井弘之，小池麻里，他：Ti修復物に

- 対する不適應の3症例 金属アレルギーが疑われた症例. 補綴誌, 43(101回特別号): 50, 1999.
- 28) 小林康子, 橋本明彦, 木暮城二, 他: 本院における歯科金属アレルギーが疑われる症例の感作陽性率とアレルギー保有率の変化. 新潟歯学会誌, 34(1): 印刷中, 2004.
- 29) 埴 英郎, 益田高行, 廣原英樹: 歯科アレルギー外来受診者の実態. GPのための金属アレルギー臨床, 井上昌幸 (監), 62-69頁, デンタルダイヤモンド社, 東京, 2003.
- 30) Yontchev, E., Meding, B., Hedegard, B.: Contact allergy to dental material in patients with orofacial complaints. *J. Oral. Rehabil.* 13: 183-190, 1986.
- 31) Stenman, E., Bergman, M.: Hypersensitivity reaction to dental materials in a referred group of patients. *Scand. J. Dent. Res.* 97: 76-83, 1989.
- 32) Marcusson, J.A.: Contact allergies to nickel sulfate, gold sodium thiosulfate and palladium chloride in patients claiming side-effects from dental alloy components. *Contact Dermatitis* 34:320-323, 1996.
- 33) 井上昌幸: 金属アレルギーの疫学的調査ならびにその口腔内使用金属との関連性について. 平成3年度文部省科学研究費補助金総合研究 (A) 研究成果報告書, 1992.
- 34) Nielsen, N.H., Menne, T.: Nickel sensitization and ear piercing in an unselected Danish population. *Contact Dermatitis*, 29: 16-21, 1993.
- 35) Moulon, C., Vollmer, J., Weltzien H.U.: Characterization of processing requirements and metal cross-reactivity in T-cell clones from patients with allergic contact dermatitis to nickel. *Eur. J. Immunol.*, 25: 3308-3315, 1995.
- 36) Dawn, G., Gupta, G., Forsyth, A.: The trend of nickel allergy from a Scottish tertiary referral centre. *Contact Dermatitis*, 43: 27-30, 2000.
- 37) Mortz, C.G., Lauritsen, J.M., Bindslev-Jensen, et al.: Nickel sensitization in adolescents and association with ear piercing, use of dental braces and hand eczema. *Acta. Derm. Venereol.*, 82: 359-364, 2002.
- 38) Magina, S., Barros, M.A., Ferreira, J.A., et al.: Atopy, nickel sensitivity, occupation, and clinical patterns in different types of hand dermatitis. *Am. J. Contact Dermat.*, 14 (2): 63-68, 2003.
- 39) Uter, W., Pfahlberg, O., Gefeller, O., et al.: Risk factors for contact allergy to nickel-results of a multifactorial analysis. *Contact Dermatitis*, 48: 33-38, 2003.
- 40) Dou, X., Liu, L.L., Zhu X-J.: Nickel-elicited systemic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 48: 126-129, 2003.
- 41) Kaneva, L., Jolanki, R., Estlander, T., et al.: Incidence rates of occupational allergic contact dermatitis caused by metals. *Am. J. Contact Dermat.*, 11: 155-160, 2000.
- 42) Estlander, T., Jolanki, R. and Kanerva, L.: Occupational allergenic contact dermatitis from trivalent chromium in leather tanning. *Contact Dermatitis*, 43: 114-116, 2000.
- 43) Kvitko, E.: Occupational allergenic contact dermatitis in the tanning industry. *Contact Dermatitis*, 45: 256-259, 2001.
- 44) Rystedt, I.: Evaluation and relevance of isolated test reactions to cobalt. *Contact Dermatitis*, 1979: 233-238, 1979.
- 45) North American Contact dermatitis group: Epidemiology of contact dermatitis in North America 1972. *Arch. Dermatol.*, 108:537-540, 1973.
- 46) Osawa, J., Kitamura, K., Ikezawa, Z., et al.: Gold dermatitis due to ear piercing: correlations between gold and mercury hypersensitivities. *Contact Dermatitis*, 31: 89-91, 1994.
- 47) Katsumura, Y., Sugiyama, M., Hori Y.: Contact allergenicity of metal in guinea pigs. *Environ. Dermatol.*, 3: 8-15, 1996.37)
- 48) Vamnes, J.S., Morken, T., Helland, S., et al.: Dental gold alloys and contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis*, 42: 128-133, 2000.
- 49) Ahlgren, C., Ahnide, I., Björkner, B., et al.: Contact allergy to gold is correlated to dental gold. *Acta. Derm. Venereol.*, 82: 41-44, 2002.
- 50) Müller, H.: Dental gold alloy and contact allergy. *Contact Dermatitis*, 47: 63-66, 2002.
- 51) Aberber, W., Holub, H., Strohal, R., et al.: Palladium in dental alloys - the dermatologists' responsibility to warn?. *Contact Dermatitis*, 28: 163-165, 1993.
- 52) Kanerva, L., Kerosuo, H., Kullaa, A., et al.: Allergic patch test reactions to palladium chloride in schoolchildren. *Contact Dermatitis*, 34: 39-42, 1996.
- 53) Filon, F.L., Uderzo, D., Bagnato, E.: Sensitization to palladium chloride: a 10-year evaluation. *Am.*

- J. Contact Dermat., 14(2): 78-81, 2003.
- 54) 中山秀夫: 金属アレルギーの発生機序. 歯科と金属アレルギー, 井上昌幸, 中山秀夫 (編), 22-27 頁, デンタルダイヤモンド社, 1993.
- 55) 橋本明彦, 草刈 玄, 木暮城二, 他: 純チタン鑄造体の異種合金接触時におけるイオン化の可能性. 補綴誌, 44: 198-207, 2000.
- 56) Lee, E.E., Maibach, H.I.: Is contact allergy in man lifelong?. Contact Dermatitis, 44: 137-139, 2001.
- 57) Wong, S.S., Chan M.T., Gan, S.L., et al.: Occupational chromate allergy in Singapore: a study of 87 patients and a review from 1983 to 1995. Am. J. Contact Dermat., 9: 1-5, 1998.
- 58) Wahlberg, J.E., Liden, C.: Cross-reactivity patterns of cobalt and nickel studied by repeated open applications (ROATs) to the skin of guinea pigs. Am. J. Contact Dermat., 11: 42-48, 2000.
- 59) AL-Tawill, N.G., Marcusson, J.A., Molar, E.: Lymphocyte transformation test in patients with nickel sensitivity: an aid to diagnosis. Acta. Derm. Venereol., 61: 511-515, 1981.
- 60) AL-Tawill, N.G., Marcusson, J.A., Moller, E.: In vitro testing for cobalt sensitivity: an aid to diagnosis. Acta. Derm. Venereol., 64: 203-208, 1984.
- 61) AL-Tawill, N.G., Berggren, G., Emtestam, L., et al.: Correlation between quantitative in vivo and in vitro responses in nickel-allergic patients. Acta. Derm. Venereol., 65: 385-389, 1985.
- 62) Norlind, K., Liden, S.: In vitro lymphocyte reactivity to heavy metal salts in the diagnosis of oral mucosal hypersensitivity to amalgam restoration. Br. J. Dermatol., 128: 38-41, 1993.
- 63) Stefskal, V.D.M.: MELISA - in vitro tool for the study of metal allergy. Toxic in Vitro, 8: 991-1000, 1994.
- 64) Laine, J., Happonen, R.P., Vainio, O., et al.: In vitro lymphocyte proliferation test in the diagnosis of oral mucosal hypersensitivity reaction to dental amalgam. J. Oral. Pathol. Med., 26: 362-366, 1997.
- 65) 高 永和, 高理恵子, 島津恒敏, 他: アトピー性皮膚炎患者における歯科金属除去による臨床症状の変化に関する研究. 補綴誌, 44: 658-662, 2000.
- 66) 山中すみへ, 太田 薫, 野村登志夫, 他: ヒトにおける金属アレルギー発現のスクリーニング法としてのリンパ球刺激試験. 口腔衛生会誌, 51: 69-76, 2000.
- 67) Jin, G.B., Nakayama, H., Shmyhlo, L., et al.: High positive frequency of antibodies to metallothionein and heat shock protein 70 in sera of patients with metal allergy. Clin. Exp. Immunol., 131: 275-279, 2003.
- 68) Lindemann, M., Bohmer, J., Zabel, M., et al.: ELISpot: a new tool for the detection of nickel sensitization. Clin. Exp. Allergy, 33: 992-998, 2003.
- 69) Borg, L., Christensen, J.M., Kristiansen J., et al.: Nickel-induced cytokine production from mononuclear cells in nickel-sensitive individuals and controls. Arch. Dermatol. Res., 292: 285-291, 2000.
- 70) Jakobson, E., Masjedi, K., Ahlborg, N., et al.: Cytokine production in nickel-sensitized individuals analysed with enzyme-linked immunospot assay: possible implication for diagnosis. Br. J. Dermatol., 147: 442-449, 2002.