



金属と生体との不調和

金属アレルギー

私たちの身近な装飾品や医療用材料として、金属は広く使われている。
一方で気になるのは、金属アレルギーの存在である。
金属アレルギーの発症の仕組みを知り、装飾品や医療用材料に
金属をうまく利用していくことが必要である。

表1 金属アレルギーの主な原因

原因	アレルギーの原因となる金属元素
ピアス、時計などの装飾品	ニッケル、コバルト、クロムなど
金属製歯科用デバイス（インプラント、クラウン、義歯） 金属製生体埋入型デバイス（ステント、人工関節、プレート）	パラジウム、金、ニッケル、コバルト、クロム
皮革製品（皮なめしの際にクロム溶液を用いる）	クロム

金属アレルギーとは何か

私たち人間の体には、自分の体の成分と違う物（例えば細菌、ウイルス、食物、ダニ、花粉など）が体の中に入ると、これを異物として認識して、攻撃し排除する仕組みがある。これを免疫と呼ぶ。アレルギー反応は免疫反応の一部であるが、異物に対して反応する際に自分の体を傷つけてしまう反応を「アレルギー反応」と呼んでいる⁽¹⁾。

金属に対してアレルギーが起こる場合もある。金属アレルギーとは、金属に触れた場合に起こる接触性の皮膚炎である。金属が触れた部分に発赤、発疹、水疱などが出現し、痒みを伴うのが一般的な症状であり、ピアスやイヤリング、ネックレスといった金属製のアクセサリーが原因で発症する場合のあることが知られている。金属アレルギーの主な原因は、アクセサリーのほか、金属製歯科用デバイス、生体埋入型デバイスなどがある（表1）。

1928年にFleisschmannが水銀による口内炎を報告した⁽²⁾。1963年、GellとCoombsがアレルギー反応の4つの型を提案した⁽³⁾。例えば、I型アレルギーには花粉症、アレルギー性鼻炎、アナフィラキシーショックなどがあり、即時型アレルギーとさ

れる。金属アレルギーは、IV型アレルギーに分類される。これは、抗原^{*1}への感作^{*2}によって生じる病源性T細胞^{*3}による組織障害であり、抗原接触から24時間以上経過した後に発症することから、遅延型アレルギーと言われる。原因となる金属と接触してから24時間以上経過してから発症するため、何が原因かよく分からず、治療が難しいことも多い。

金属イオンからアレルギー抗原へ

金属アレルギーの発症は、以下のようなプロセスをたどると考えられている（図1）。

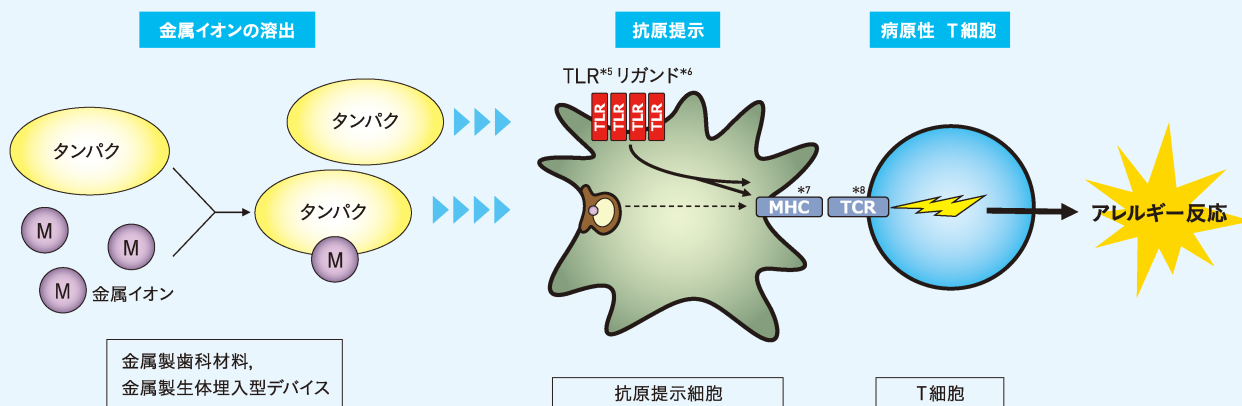
まず、アクセサリや金属製生体材料に使われている金属がイオンとなって溶出し、身体内に取り込まれる。この金属イオンが身体の中のタンパク質と結合して、アレルギーの抗原となる。次に、アレルギー物質を身体内の抗原提示細胞^{*4}が取り込み活性化することにより、病気の原因となるT細胞が活性化する。このT細胞が、痒みや発赤などのアレルギー症状を引き起こす。ただ、アレルギー抗原が不明であるため、金属イオンと身体の中のタンパク質がそれぞれ抗原提示細胞に取り込まれた後にアレルギー抗原となる可能性も考えられている。

このように、金属アレルギーの発症プロセスには、①金属の取り込み、②アレルギー物質の生成、③自然免疫の活性化（抗原提示細胞の活性化）、④病源性T細胞の活性化、の4段階があり、この免疫反応が連続的に起こる。一般的には、このようなステップをとると考えられているが、ニッケルにおいては、ニッケルイオンが、抗原提示細胞の受容体に直接結合するという報告⁽⁴⁾もある。

日本では1974年、中山らにより「歯科金属による感作の可能性について」の論文⁽⁵⁾が発表され、これが金属アレルギーに関する日本初の論文だと思われる。

1994年には、日本接触皮膚学会がジャパニーズスタンダードアレルゲンのガイドライン⁽⁶⁾を策定した。このガイドラインでは、金属、ゴム、化粧品などのアレルギーの原因のうち代表的な物質が挙げられ、これ以降、これらの物質によるパッチテストによりアレルギーの原因を判断するようになった。パッチテストとは、皮膚の上に原因物質や原因物質を含む水溶液を貼付して、実際にアレルギー反応（主にかぶれ症状）が現れるかどうかをみる検査であり、これによって、金属を原因とするアレルギーを判断できるようになった。

図1 金属アレルギーの発症プロセス



*1 抗原：アレルギー反応を起こす原因となる物質。アレルゲンともいう。

*2 感作：ある抗原に対し、アレルギー反応をおこしやすい状態にすること。

*3 T細胞：T cell。白血球の中のリンパ球の一種で、免疫機構の中心を担う重要な細胞。リンパ球には、T細胞、抗体を産生するB細胞、ウイルス感染細胞を殺すNK細胞などがある。T細胞は、自己の抗原に反応しないように胸腺（Thymusから名前をとってT細胞と呼ばれる）で教育を受ける。多くの免疫反応の司令塔として働くとともに、ウイルス感染細胞などを直接殺す作用をもつ。T細胞の表面には提示された抗原を認識するT細胞受容体（TCR）があり、この構造がT細胞ごとに異なっている。そのため、あらゆる抗原を認識し、攻撃することができる。金属アレルギーでは、T細胞が悪さをすることが知られている。

*4 抗原提示細胞：体内に侵入してきた細菌や、ウイルス感染細胞などの断片を抗原として自己の細胞表面上に提示し、T細胞を活性化させる細胞。抗原提示細胞は、細胞表面上に主要組織適合抗原分子（MHC分子）を持ち、これに抗原を載せて提示を行う。

*5 TLR：Toll Like Receptorの略。ウイルスDNA、細菌外膜のリポ多糖などを認識して、初期の免疫応答（自然免疫）に重要な受容体。ニッケルイオンがTLRに結合して、炎症サイトカインを産生することが知られている。

*6 リガンド：受容体の相手。TLRリガンドは、TLRに結合する物質を示す。ウイルスDNA、細菌外膜のリポ多糖などはTLRリガンドとされる。ヒト細胞では、ニッケルイオンもTLRリガンドである。

*7 MHC：Major Histocompatibility Complex、主要組織適合性遺伝子複合体。抗原ペプチドをのせている分子で白血球の血液型であるとともに、抗原ペプチドを提示する働きがある。T細胞の免疫反応は、MHCと抗原ペプチドが、T細胞受容体に認識されることにより起こる。MHCにはクラスIとクラスIIの2種類がある。どちらも、白血球の血液型であるとともに、抗原ペプチドを提示する働きがある。

*8 TCR：T Cell Receptor、T細胞受容体。MHCと抗原ペプチドを認識する受容体。一つのT細胞には、1種類のT細胞受容体（α鎖とβ鎖のペア）しか存在しないため特異的反応が起こる。

現代社会と金属アレルギー

それでは、どんな金属がアレルギーを起こす原因となるのだろうか。

金属アレルギーの3大原因物質はニッケル、コバルト、クロムと言われているが、その理由は明らかになっていない。なぜこの3つかといえば、それはパッチテストによる炎症反応が現れるからである。アレルギーの原因物質の判定はパッチテストによる炎症反応に頼るしかないが、調べたい金属の検査薬がないと検査ができない。最近ではパッチテストの精度が向上し、以前は見逃されていた疾患がかなり捕捉できるようになっている。

生体材料において、金属が最も多く使われている分野は歯科治療であろう。今回は、特に歯科治療における金属アレルギーに注目して紹介する。光沢を有する金属は見映えがすることから、昔から人々が身に付けてきたが、歯科治療でも例外ではない。歯科では特に、高齢者で金歯や銀歯を入れる人が多かった。歯科技術の向上により金属を口腔内に使用する機会が増えたことも、金属アレルギーが増えた原因の一つではないかと考えられる。

現在、歯科治療において多く使われている素材は金銀パラジウム合金である。その材料組成は金12%以上、銀40%以上、パラジウム20%以上（質量基準）と決められており⁽⁷⁾、本来は銀パラジウム金合金であるが、歯科業界では慣例的に「金銀パラジウム合金」「金パラ」と呼ばれている。基本的には銀合金で、昔はそこに金を混ぜていたが、金の価格が高いため、代わりにパラ

ジウムを増やすようになった。

最近のデータでは、パラジウムによる金属アレルギーの患者が多い傾向がみられる。パラジウムは自動車排気ガス用触媒などの産業用途が多く、人が直接接するような用途は歯科治療の他には無い。とすれば、歯科治療で使われるパラジウムが金属アレルギーを引き起こす原因となっている可能性がある。

現代を生きる私たちの身の回りで、金属アレルギーが起こりやすくなっている可能性は否定できない。昔の人に比べ現代人は大変清潔であり、皮膚などにいる細菌成分が少ない。

金属アレルギーの発症の段階で、抗原提示細胞が活性化するためには、細菌成分が必要である。これが反応しやすくなっているためにアレルギーが起こりやすいのではないかと考えられ、一種の現代病といえるかも知れない。

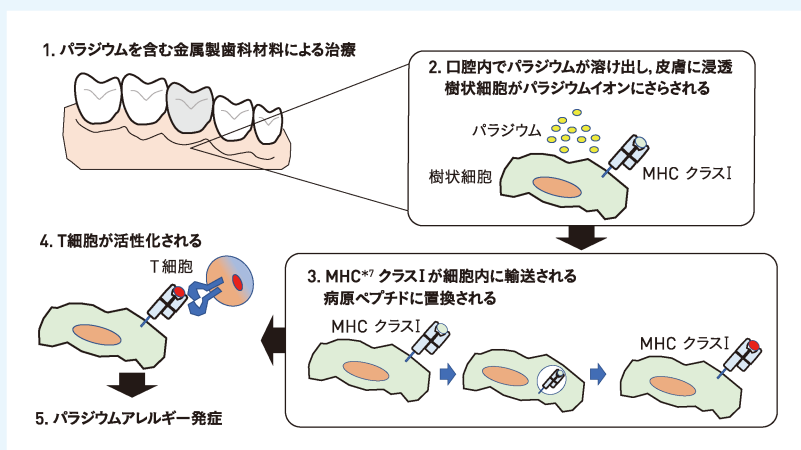
金属イオンの溶出を防止する

段階的に反応が起こることで発症するとされる金属アレルギーを防止する方法として、金属イオンが身体内に溶出しないように表面処理を行う方法が考えられる。

一例として、インプラントの表面にリン酸カルシウムをコーティングする方法がある。これは、インプラントと骨との結合を促進するのが主な目的であるが、金属イオンの溶出防止にも効果が期待できる。また、陶材やレジンへの置き換えや、ガラス素材によるコーティングなどの方法もある。

白い歯を好む傾向が高まった最近では、素材に陶材やレジンを選択し、3Dスキャンのデータを基にCAD/CAMシステムを用いて精緻に加工することが広く行われるようになった。一方で、クラウンなどの加工においては、金属をロストワックス法などで精密鋳

図2 パラジウムによる金属アレルギー誘導機構⁽⁸⁾



細菌成分と共存しない 環境を求めて

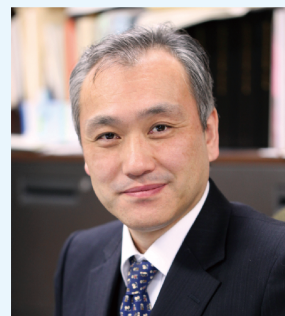
INTERVIEW

歯科医療で不可欠な生体金属材料

歯は自己修復できないので、他の材料で修復する必要がある。歴史的に使われてきたのが金属であり、現代において、生体金属材料が最も多く使われているのが歯科分野である。口腔内は、熱い物、冷たい物、酸性の食べ物など、温度や酸（種類やpH）の変化に加え、噛み合わせによる強い力が加わることから、歯と同程度の硬さで温度変化、pH変化にも強く、かつ粘り強い素材となると、やはり金属が適している。また、金属は装飾品に使われるほど美しいことも、歯科治療に使われている要因である。

このように、生体金属材料は広く利用されて患者のQOLを高めているが、稀に金属ア

レルギーなど患者に不利益な症状を引き起こすことがある。有益なことの多い生体金属材料だが、医療という観点から考えると、稀にでも起こる有害事象は注目されてしまう。私たちは、細菌の成分が金属アレルギーを引き起こす物質の一つであることを明らかにしてきた。細菌成分と金属イオンが共存しないような環境を作れば、ほとんどの場合、アレルギーを引き起こさないと考えられるので、皮膚や口腔内にある常在菌をうまくコントロールすることが重要である。こうして生体金属材料を安全に使うことによって、より金属材料の利用が広がってほしいと考えている。



小笠原 康悦 さん

東北大学 加齢医学研究所 教授

造する方法に代わり、3Dスキャンのデータを元にCAD/CAMシステムを用いて、積層や切削などの加工をする方法が普及している。

**パラジウムの
新たなふるまいを発見**

最近のソリューション例として、パラジウムイオンにより生成されるアレルギー抗原の発現機構に関する研究を紹介する。

これまで歯科金属アレルギーはパラジウムが一因であるとされてきたが、パラジウムは材料学的に安定な貴金属であり、なぜアレルギーの原因となるのかは不明だった。

東北大学加齢医学研究所の小笠原康悦教授らは、パラジウムイオンにより生成されたアレルギー抗原のタンパク質の特定を試みた⁽⁸⁾。アレルギー抗原は9つ程度のアミノ酸であり、タンパク質が明らかになれば新たな治療法の開発につなげることができる。

実験では、培養細胞にパラジウムの溶液を加えたところ、免疫反応に重要な役割を果たす抗原提示細胞（MHC*⁷ クラスI）が一時的に細胞内に取り込まれ、その後再び細胞表面へ出現することが分かった。実は、パラジウムが一過性で細胞に内在することにより、MHC クラスIの上に提示される抗原ペプチドが置き換わっていたのである。さらに、抗原ペプチドの置き換えによりアレルギー抗原が発現し、アレルギー性T細胞が活性化して、金属アレルギーが発症すると思われる（図2）。このように、MHC クラスIの細胞の内在化を抑制することができれば、金属アレルギーの予防や治療法の開発につながるものと期待されている。

今後期待される研究

現在取り組みが進んでいる金属アレルギーの研究テーマとしては、病原性T細胞

の特定などによる新規診断法の開発や、新規治療法の開発などが挙げられる。また、金属アレルギーの抗原となるニッケルなどを含まない合金の開発なども進んでいる。

先に述べたように、金属アレルギーを予防する方法は確立されていない。私たちが生活の中でできる金属アレルギーの予防法は、金属イオンと細菌成分が共存しない環境を作ることである。

しかしながら、私たちの身体には多様な常在菌（人の身体に常に存在する細菌）があり、皮膚や口の中にも多く存在する。皮膚や口腔内を清潔に保ち、常在菌を少なくしておくことによって、抗原提示細胞の反応をブロックすることができる。

生体適合材料としての金属は、QOLを向上する重要な役割を担っている。私たちは、金属アレルギーについて正しい知識を持ち、予防を行いながら、これからも金属を適切に利用していくことが重要である。

文 献

- (1) 日本アレルギー学会HP：アレルギーを知ろう。参照先：<https://www.jsa-pr.jp/html/knowledge.html> (accessed, Feb. 6th, 2023)
- (2) P. Fleischmann：Frage der Gefährlichkeit kleinster Quecksilbermengen. Dtsch Med Wochenschr, **54**(1928), 304-307.
- (3) P.G.H. Gell, and R.R.A. Coombs: The classification of allergic reactions underlying disease. R.R.A. Coombs, P.G.H. Gell (Eds.): Clinical Aspects of Immunology, Blackwell Science, (1963).
- (4) M. Schmidt, et al.: Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel. Nat. Immunol., **11**(2010), 814-819.
- (5) 中山秀夫, 村田真道, 森戸百子: 歯界展望, **43**(1974), 382-389.
- (6) https://www.jsca.org/jpn_std_allergen2015.html (accessed, Feb. 27th, 2023)
- (7) JIS T 6106:2011「歯科鑄造用金銀パラジウム合金」.(2021.10.25確認)
- (8) 東北大学加齢医学研究所プレスリリース <https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2021/12/press20211227-01-mhc.html> (accessed, Feb. 6th, 2023)