

HEMA感作によって手指に出現した 接触性皮膚炎の一症例

栗原 彩 真鍋 厚史 勝野 和之 伊藤 和雄 和久本貞雄
久光 久 中田 土起丈* 飯島 正文*

昭和大学歯学部歯科保存学第二講座

*昭和大学医学部皮膚科学教室

A Clinical Case of Allergic Contact Dermatitis Caused by HEMA

Aya Kurihara, Atsufumi Manabe, Kazuyuki Katsuno, Kazuo Itoh,
Sadao Wakumoto, Hisashi Hisamitsu, Tokio Nakata* and Masafumi Iijima*

Department of Operative Dentistry, School of Dentistry

*Department of Dermatology, School of Medicine, Showa University

試作デンティンプライマー（HEMAおよびglyceryl methacrylate (GM) 水溶液）を動物皮膚に連続塗布することによる組織為害性を検討中、ゴム手袋を介して両手手指に反復接触した術者の手指に掻痒感、紅斑を伴った皮疹が出現した。本研究では、この症状を呈した術者に対してパッチテストとDrug lymphocyte stimulation test (DLST)を施し、この炎症反応がHEMAによるアレルギー性接触性皮膚炎として発症する可能性を検討するとともに、同様にHEMAを主とする各種メタクリル酸誘導体含有している市販ボンディング材に対する反応を観察して、交差反応成立の可能性を併せて検討した。その結果、両テストともにHEMAに対して強い陽性反応が、さらにGMに対してもAngry back syndromeによると思われる陽性反応が認められた。また市販ボンディング材に対しても明らかな陽性反応を示したことから、他のメタクリル酸誘導体に対する交差反応も成立することが確認された。以上の結果から、HEMAはゴム手袋を通過しても感作する可能性を有し、HEMAによって感作された患者および術者に対しては、市販ボンディング材との直接接触も極力回避すべきであることが結論された。

キーワード：HEMA、GM、パッチテスト、接触性皮膚炎、遅延型アレルギー反応、DLST

Pruritic erythema with serious bleb formation and vesicles was experienced on the finger tips of an dentist who received contact with HEMA or glyceryl methacrylate solutions mediated with rubber gloves approximately 40 times in a period as short as three months. The patch test and the drug lymphocyte stimulation test (DLST) was carried out to examine the possibility of the delayed allergic reaction caused by HEMA solution. Positive reaction was observed by HEMA application in both of the patch test and the DLST where as that for the glyceryl methacrylate solution was diagnosed as the angry back syndrome. Such a positive reaction was observed in also the patch test of a commercially available dentin bonding agent which contained HEMA and methacrylate esterified with phosphate mediated with deca-methylene chain. Therefore, it was concluded that the methacrylate derivatives required careful manipulation clinically not to sensitize both of the patients and operators.

Key Words : HEMA, GM, patch test, contact dermatitis, delayed allergic reaction, DLST

緒言

象牙質に強固に接着するデンティンボンディングシステムの開発は、修復物の機械的な保持のためにやむを得ず切削されていた健全歯質の削除量を著しく減少させ、硬組織生体侵襲の極めて少ない理想的な修復法を実現した。これら接着性高分子材料には従来より重合や接着機構の基本構造としてメタクリル酸誘導体が幅広く用いられている。すなわちメタクリル酸構造部に存在する炭素間二重結合は第3級アミンと過酸化ベンゾイルによるレッドボックス重合またはカンファークイノンに代表される光増感剤を用いたラジカル重合が可能であり、一方親水性のカルボン酸やリン酸、およびアルコール性水酸基は歯質親和性や歯質表面改質に有効であると考えられている¹⁾。さらに、従来主に残留モノマーによって引き起こされると考えられていた歯髄に対する有害性²⁾も、接着による辺縁封鎖性が確実にあれば無視しうると考えられ、レジン材料による直接覆髄法や支台歯被覆法が提唱されている^{3,4)}。したがって現状ではこれらデンティンボンディング材料の適用により臨床的に重篤な生体有害性が引き起こされたという報告はほとんどみられなくなり、メタクリル酸誘導体の幅広い臨床応用は容認されている。

しかしながら、山田や堀口らは、患者の口腔に飛散したデンティンボンディング材料により、口腔粘膜に可逆性の炎症反応が観察されることを報告している^{5,6)}。このようなメタクリル酸誘導体によると思われる臨床的な一次刺激性の炎症反応発症の可能性に対し、Kanervaらはマレイン酸とHEMAの混合水溶液からなる市販のセルフエッチングデンティンプライマーとの繰り返し接触によってデンタルスタッフの手指にアレルギー性の炎症反応が惹起されることを報告している⁷⁾。さらに皮膚科領域においても早川らは、ベアリングに付着したHEMAによって職業性接触性皮膚炎が引き起こされた症例を報告してい

る⁸⁾。

筆者らも既に前報にて、デンティンプライマーとして高い性能が確認されているHEMAを含む水溶液には、一次的な直接接触による刺激性は無視しうるものの、反復接触による感作成立後に引き起こされる重篤なアレルギー反応、すなわち遅延型アレルギーによる皮膚炎症反応が引き起こされることを確認し、これらの接着性高分子材料の取り扱いについては、患者に比較して反復接触の危険性がはるかに高い歯科臨床従事者にとって、より細心の注意が必要であることを警告した^{9~12)}。このようなメタクリル酸誘導体の臨床的な取り扱いについてはMunksgaardらも、これらモノマーがゴム手袋を通過するためにより慎重な手指の防護が重要であることを警告している^{13,14)}。

さらに筆者らはメタクリル酸とより多くの水酸基を有する多価アルコールとのエステルを合成し、これらの水溶液には共通してデンティンプライマーとしての性能が認められ、ことにアルコール性水酸基を2個以上有するglyceryl methacrylate¹⁵⁾、erithritol methacrylate¹⁶⁾およびxylitol methacrylate¹⁷⁾には完全なプライミング効果が確認されたことを報告した。次いで大橋、ラマンらはデンティンプライマーとして用いられる材料としては必ずしもメタクリル酸構造は必要ではなく、ethylene glycol¹⁸⁾や1,6-hexanediol¹⁹⁾の2種類のダイオール水溶液にも完全なプライミング効果が認められることを報告している。これらメタクリル酸誘導体およびダイオール水溶液はすべて上述したHEMAによる副作用の回避を目的として開発されたものである。

しかしながら、デンティンプライマーのみならず、デンティンボンディング材およびコンポジットレジンからすべてのメタクリル酸誘導体を排除できる代用材料は報告されていない。したがって、臨床的にはデンティンボ

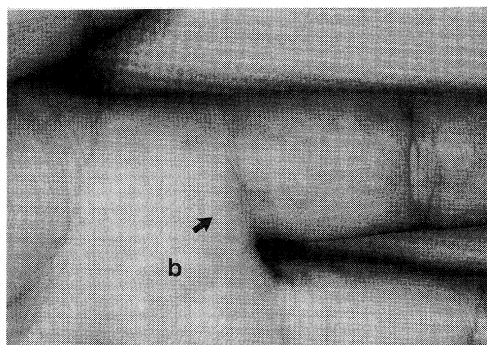
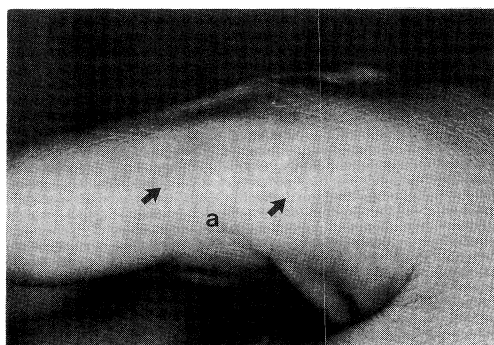


図 1、2 被検者手指に出現した紅斑性丘疹を伴う接触性皮膚炎。

ンディングシステムのいずれかの段階で患者および術者はメタクリル酸誘導体との直接接触の危険にさらされている。ところが現状では、メタクリル酸誘導体水溶液を含む歯科用ボンディング材料との直接接触によって成立する感作の詳細については依然として不明な点が多く、さらにこれらメタクリル酸誘導体間に交差が成立し、新たに開発されたメタクリル酸誘導体との接触によっても炎症反応が惹起される可能性についてもその詳細は明らかにされていない。

今回、実験室内でゴム手袋を介してデンティンプライマーと接触した手指に、比較的短期間に感作が成立した症例を経験した。本報告では、この患者に対しパッチテストおよび Drug lymphocyte stimulation test (DLST) を施行し、その原因を検索した。

症例

患 者：25歳、女性、歯科医師。

初 診：平成7年9月

家族歴：母親に気管支喘息あり。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：初診3ヶ月前より試作デンティンプライマー（HEMA、GM）を動物の皮膚に反復投与の実験期間中、術者が動物皮膚にプライマーを塗布する際、介者としての被験者

が動物を保持した手指に対して皮膚吸収されなかった残存プライマーが、常時接触した。このような操作を歯科用市販ゴム手袋（アンセル歯科用手袋、パシフィックダンロップ社）を介して40回程度、両手指に反復接触した。その結果、3ヶ月後に両手の第1指、第2指および第1指間に掻痒感を伴った皮疹が出現したため皮膚科を受診した。

現症：両手第1指および第2指には比較的境界明瞭な浮腫性紅斑を認め、紅斑上には漿液性丘疹も観察された(図1矢印a)。浮腫性紅斑および小水疱は第1指側から第1指間にも及んでおり(図2矢印b)、自覚症状は掻痒感を伴って約7日持続し、紅斑は14日後に消退した。その後プライマーを用いた実験には木綿製とゴム製との手袋を重ねて使用することによって炎症反応は回避できた。

材料及び方法

パッチテスト：パッチテストに用いた材料を表1 a、bに示す。Walterの報告²⁰⁾に準じ、これらメタクリル酸誘導体および市販ボンディング材を0.1mlずつ滴下したミニプラスター（鳥居薬品社）を両側上腕屈側に貼付した。貼付48時間後にミニプラスターを除去し、除去直後および除去後24時間すなわち貼付72時間後にICDRG規準(表2)にしたがっ

表1 a メタクリル酸誘導体の水溶液

メタクリル酸誘導体	略号	濃度 (wt%)
hydroxyethyl methacrylate	(HEMA)	35, 3.5, 0.35
Glyceryl methacrylate	(GM)	35, 3.5, 0.35

表1 b 市販デンティンボンディング材

	略称	製造番号
クリアフィル ニューボンド		
ユニバーサル	(CNBU)	948
キャタリスト	(CNBC)	843
ユニバーサル+キャタリスト	(CNBM)	
クリアフィル ライナーボンド2		
LB ボンド	(CLB2)	0016

表2 ヒトパッチテストのためのICDRG判定基準

反応なし	-
わずかな紅斑	-
紅斑	++
紅斑、浮腫/丘疹	+
小水疱、紅斑、浮腫/丘疹	++
大水疱	+++
施行せず	NT

表3 Stimulation index (S.I.)の算出方法

S. I. (%)	$\frac{\text{HEMA又はGMの}^3\text{H-チミジン取り込み量}}{\text{control}^3\text{H-チミジン取り込み量}} \times 100$
-----------	--

て皮膚反応を判定した。

DLST：宮村らの方法²¹⁾に準じて行なった。すなわち、被検者のへパリン加末梢血25 mlを注射筒により採取後、1800rum、5分間遠心してその全血中よりリンパ球層のみを回収した。リンパ球濃度が 1×10^6 個/ml、自己血漿が20%となるように調整し、培養液に浮遊させた。浮遊液をマイクロプレートに200 μ lずつ分注し、これらに、HEMAおよびGMを37.5%CO₂条件下で3日間培養した。この際、HEMAとGMの浮遊液中の至適濃度はそれぞれ $1.6 \times 10^{-3}\%$ 、 $3.2 \times 10^{-3}\%$ になるように調製した。これらの培養液中に3H-Thymidine(0.25 μ Ci/1well)を添加し16時間培養した。その後、Automatic - Cell - Harvesterでリンパ球を回収し、液体シンチレーションカウンターでリンパ球に取り込まれた3H-Thymidineの β 線量を測定した。測定値は表3に示す計算式によりStimulation Index (S.I.)を算出し、算出された値は180%を基準としてこの値以上を陽性反応とした。このようにして算出された値からリンパ

球がプライマーとの接触により芽球化反応を起こし、増殖しているか否かを判定した。

結果

パッチテスト：各観察時期における各材料に対する皮膚反応の観察により次のような事実が確認された。48時間後のHEMA貼付には全ての濃度で明瞭な浮腫性紅斑が認められた(図3)。さらに、このような反応はパッチ除去24時間後にはいずれの濃度においてもパッチ除去後、すなわちパッチ貼付48時間後より明らかに紅斑が増強されているのが観察された(図4)。

一方、GMを貼付した皮膚ではすべての濃度において48時間後に紅斑は全く認められなかった(図5、6)。しかしながら、パッチ除去24時間後には35及び0.35%で紅斑が観察された(図7、8)。

さらにClearfil New Bondを貼付した場合にはUniversalではいずれの観察時期にも紅斑は認められないものの、Catalystおよび両者の混合物を貼付した場合には48、72時間後

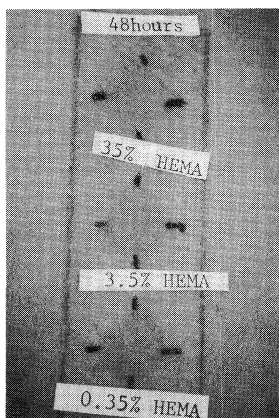


図3 被検者の上腕内側部にHEMA水溶液を貼付し、48時間経過後のパッチテストの結果。

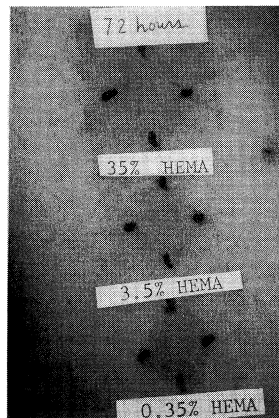


図4 図3と同様の条件で72時間後の結果。

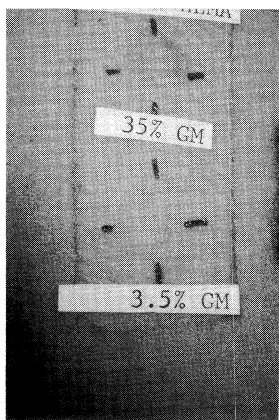


図5 GM水溶液による48時間後のパッチテストの結果。

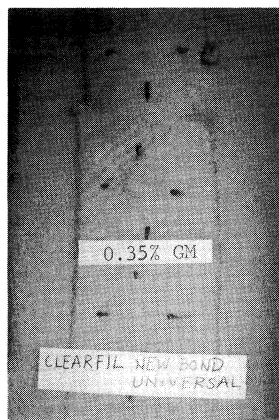


図6 GM水溶液による48時間後のパッチテストの結果。

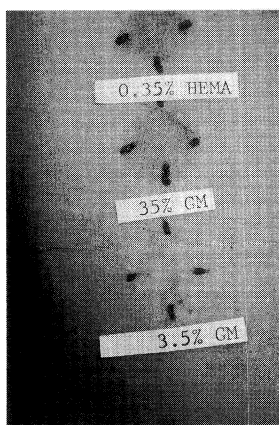


図7 GM水溶液による72時間後のパッチテストの結果。

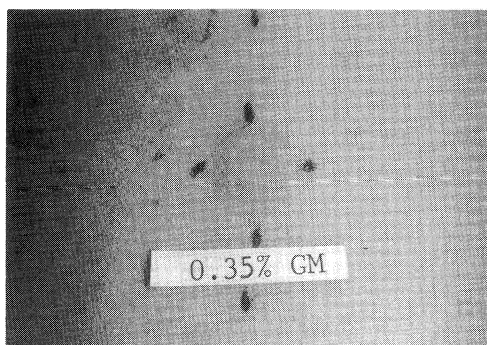


図8 GM水溶液による72時間後のパッチテストの結果。



図9 クリアフィルニューボンドによる48時間後のパッチテストの結果。

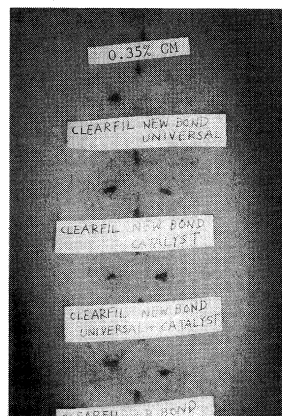


図10 クリアフィルニューボンドによる72時間後のパッチテストの結果。



図11 クリアフィルライナーボンド2のLBボンドによる48時間後のパッチテストの結果。

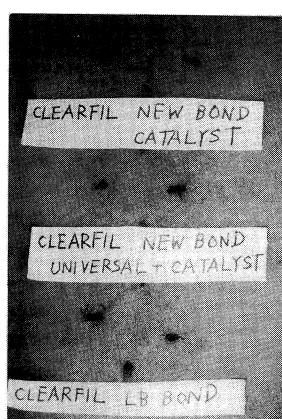


図12 クリアフィルライナーボンド2のLBボンドによる72時間後のパッチテストの結果。

ともに著明な浮腫性紅斑が認められた。(図9、10) Clearfil Liner Bond 2 のLBBondにおいてもClearfil New Bondと同様に紅斑が認められた。(図11、12)

DLST: HEMAの測定値は3213cpmで、S.I.は273%、GMの測定値は1731cpmで、S.I.は147%となり、これら2種類の溶液に対する反応はHEMAで陽性、GMで陰性と判定された。

考察

HEMAとの反復直接接触により遅延型アレルギーとしての接触性皮膚炎が惹起されるという事実は既に確認されているものの、臨床的にどの程度の期間や接触回数によって感作が成立するかについての詳細は明らかにされていない。本症例ではこれまでHEMAとの直接接触の経験がない術者が3ヶ月、約40回という比較的短期間で日常臨床でも十分に起

こりうる回数の直接接触によって感作された可能性が高いという点で、あらためて象牙質接着性材料の臨床的な取り扱いに警告を与えるものである。

本症例は限局した部位に浮腫性紅斑、漿液性丘疹、小水疱といった急性皮膚炎症状を認め、接触皮膚炎と診断された。このような臨床所見は前述したKanervaらの報告⁷⁾とよく一致していた。接触皮膚炎は、外来の化学物質による皮膚炎症と定義されるが、紫外線が関与しない場合は発症機序の上で一次刺激性とアレルギー性とに大別される。前者は主に原因物質を有する刺激による皮膚障害で感作を必要としないのに対し、後者は感作が成立した人に原因物質との2回目以降の接触から生じる。本症例では原因物質すなわちHEMAとの初期の接触では生じず、40回の接触を経た後に惹起されたことになる。さらに、パッチテストでHEMAに対する陽性反応は貼付48時間後よりも72時間後に増強しているために一次刺激性接触皮膚炎とは考えにくく、遅延型アレルギーに基づくアレルギー性接触皮膚炎と考えられた。一般にアレルギー性接触皮膚炎の原因物質は単体でアレルゲンとして作用することはなく、HEMAのように分子量が極めて小さいモノマーは毛包から容易に侵入しうするために主に毛包脂腺系から吸収された後、表皮においてLangerhans cellのcarrier proteinと結合して初めて抗原となる、いわゆるハプテンとして作用する。一方、HEMAと類似の化学構造を持つGMのパッチテスト結果は35.0.35%で認められた陽性反応が3.5%では確認できなかった。このような反応はHEMAに対する強陽性反応の結果引き起こされたいわゆるAngry back syndrome²²⁾とも考えられ、GMが直接アレルゲンとして作用する可能性は低いものと推測された。HEMAによる感作された動物がCNBやCLBに対してもアレルギー皮膚反応を惹起することは、これらにHEMAが含有されている為と

思われる。又、HEMA感作の場合類似メタクリル酸誘導体による交差反応の惹起は、メタクリル酸エステル化合物では十分可能性を有すると考えられる。しかしながら、メタクリル酸エステル化合物の構造式のどの部分が反応成立するかは今後詳細に検討しなければならない。従ってHEMAやメタクリル酸誘導体を含む市販ボンディング材で見られた陽性反応は配合されているHEMAおよびこれ以外のBis-GMA²³⁾や10-methacryloxydecyl dihydrogen phosphate (MDP)²⁴⁾との交差成立によって発症した可能性も高く、今後より詳細な検討が必要である。

このようなメタクリル酸誘導体による遅延型アレルギーが実際に患者の口腔粘膜や遠隔皮膚に同様の反応を引き起こす可能性についての詳細はほとんど報告されていない。本症例においてアレルギー性接触皮膚炎はあくまでも原因物質との接触部位のみに生じており、歯科用金属によるアレルギーのように、遠隔部位に扁平苔癬や掌蹠膿疱症を引き起こすような可能性は極めて低いと考えられる²⁵⁻²⁷⁾。ただし、山本らはアマルガムに対するⅣ型アレルギー疾患を有する患者にコンポジットレジンに適用した際に、全身性湿疹性皮膚炎が惹起されたと報告しており²⁸⁾、レジン材料による遠隔部位での発症も完全には否定されていない。いずれにせよ臨床的にまず、デンティンプライマーやボンディング材と軟組織との直接接触を避けるために適用後の材料の飛散方法に十分な注意を払うことが肝要である。また、いったん患者または術者が発症し、その原因物質としてデンティンボンディング材料の可能性が疑われた場合には、パッチテストによる同定が不可欠ではあるが、その際貼付する濃度は実際のプライマーの濃度の100分の1程度でも判定は可能であり、必要以上の高濃度の物質を貼付することにより結果として不要な感作を惹起することは避けるべきである。

以上のように、現在デンティンプライマーやデンティンボンディング材の成分として広く用いられているHEMAは、これを扱う歯科臨床従事者に対して比較的容易に遅延型アレルギーを惹起する事実が確認された。現在、我々が報告したようにHEMAまたはこれと類似したメタクリル酸誘導体を一切含まないダイオール系デンティンプライマーの応用により、プライミングのステップではこれらとの直接接触は回避することが可能となってい

る。しかしながら、市販デンティンプライマーのほとんどすべては依然としてHEMAを多量に含有しており、さらにデンティンボンディング材には接着性を発揮する必須構成成分として各種メタクリル酸モノマーが含有されているために、HEMAおよびメタクリル酸フリーシステムが確立されるまではこれらとの接触を回避するための十分な注意が必要である。

参考文献

- 1) Bowen, R L and Rodriguez, M S : Tensile strength and modulus of elasticity of tooth structure and several restorative materials, JADA, 64 : 378~387, 1962.
- 2) Stanley, HR : Pulpal consideration of adhesive materials, Operative Dentistry (suppl), 5 : 151~164, 1992.
- 3) 諸星裕夫、井上孝、下野正基、市村賢二、真坂信夫 : 歯髄保存療法に有効な4-META/MMA-TBB系接着性レジン、接着歯学、10(3) : 235~239, 1992.
- 4) 鈴木司郎、Charles F. Cox : ボンディング剤を応用した生活歯クラウン形成時の新しい歯髄保存法、クイnteッセンス、14 : 95~105, 1995.
- 5) 山田敏元、猪越重久、高津寿夫、細田裕康 : レジンボンディング剤の口腔粘膜に及ぼす影響について、接着歯学、7(3) : 177~180, 1989.
- 6) 堀口尚司、山田敏元、猪越重久、富士谷盛典、高津寿夫 : 新しいレジンボンディングの口腔粘膜に及ぼす影響について、日歯保誌、38(3) : 679~684, 1995.
- 7) Kanerva, L., Turjanmaa, K., Estlander, T. and Jolanki, R. : Occupational allergic contact dermatitis caused by 2-Hydroxyethyl methacrylate (2-HEMA) in a new dentin adhesive, Am J Contact Dematitis, 12(1) : 24~30, 1991.
- 8) 早川律子、竹内康浩、小嶋茂雄 : 2-ヒドロキシエチルメタクリレート (2-HEMA) による職業性接触皮膚炎、皮膚、31(7) : 17~23, 1989.
- 9) Katsuno, K., Manabe, A. Nakayama, S., Tachikawa, T., Itoh, K. and Wakumoto, S. : Morphological changes in rat skin resulting from the application of dentin primer, Dent Mater J 10(1) : 72~78, 1991.
- 10) Katsuno, K., Manabe, A., Hasegawa, T., Nakayama, S., Itoh, K., Wakumoto, S. and Hisamitsu, H. : Possibility of allergic reaction to dentin primer -Application on the skin of guinea pigs-, Dent Mater J, 11 (1) : 77~82, 1992.
- 11) Katsuno, K., Manabe, A., Itoh, K., Hisamitsu, H., Wakumoto, S., Nakayama, S. and Yoshida. T. : A delayed hypersensitivity reaction to dentine primer in the guinea-pig, J Dent, 23(5) : 295~299, 1995.
- 12) Katsuno, K., Manabe, A., Itoh, K., Nakamura, Y., Hisamitsu, H., Wakumoto, S., and Yoshida. T. : contact dermatitis caused by 2-HEMA and GM dentin primer solutions applied to guinea pigs and humans, Dent Mater J, 15(1), 1996.
- 13) Munksgaard, E. C. : Permerbility of protective gloves to (di) methacrylates in resinous dental materials, Scand J Dent Res, 100 : 189~192, 1992.
- 14) Pegum, J. S. and Medhurst. : Contact dermatitis from penetration of rubber gloves by acrylic monomer, British Medical Journal 2 : 141~143, 1971.
- 15) Chigira, H., Manabe, A., Itoh, K., Wakumoto, S. and Hayakawa, t. : Efficacy of glyceryl methacrylate as a dentin primer, Dent Mater J, 8(2) : 194~199, 1989.

- 16) Manabe, A., Katsuno, K., Itoh, K., Wakumoto, S. and Miyasaka, S. : Bonding efficacy erythritol methacrylate solutions as dentin primers, J Dent Res, 70 (9) : 1294~1298, 1991.
- 17) Yokoi, K., Itoh, K., Miyasaka, T., Hisamitsu, H. and Wakimoto, S. : Bonding efficacy of xylitol mono-methacrylate as a dentin primer, J Dent, (Submitted).
- 18) Ohhashi, M., Itoh, K., Wakumoto, S. and Hisamitsu, H. : Effects of polyvalent alcohol solutions as dentin primers, J Dent, (In Press).
- 19) Rahman, MA., Tani, C., Itoh, K., Wakumoto, S. and Hisamitsu, H Optimum concentration and application time of 1, 6-hexanediol as a dentin primer, Dent Mater J 14(2) : 230~235, 1995.
- 20) Walter, B S : The patch test, J Am Med Assoc 200 : 874~878, 1967.
- 21) 宮村拓郎、内田重行：慢性肝疾患患者血清リポ蛋白のリンパ球芽球化抑制作用、日消病会誌、84(6) 1258~1264、1987.
- 22) Mitchell, C : The angry back syndrom : eczema creates eczema, Contact Dermatitis, 1 : 193~194, 1975.
- 23) Bowen, R. L. : Dental filling materials comprising vinyl silane treated fused silica and binder consisting of the reaction product of bisphenol and glycidyl acrylate. U. S. Patent, 3 : 066~112, 1962.
- 24) 竹山守男、檀渕信郎、中林宣男、増原英一：歯科用硬質レジンに関する研究(第17報)、歯理工誌19 (47) : 179~185, 1978.
- 25) 中田土起丈、飯島正文、藤澤龍一：コバルトが接触源と考えられるピアスによる接触皮膚炎の一例、皮膚、34増刊13 : 120~123, 1992.
- 26) 中山秀夫：金属アレルギーによる扁平苔癬、掌蹠膿疱症、皮膚、34 : 66~73, 1992.
- 27) 山本雄嗣、秋本尚武：コンポジットレジン修復後に全身性湿疹性接触性皮膚炎を認めた1症例、日歯保 38(4) : 1000~1005, 1995.
- 28) 栗原誠一：金属アレルギーによる皮膚粘膜疾患、歯科と歯科アレルギー、38~55, デンタルダイヤモンド社、東京、1993.

(原稿受付日：平成8年4月18日)

(原稿受理日：平成8年5月2日)