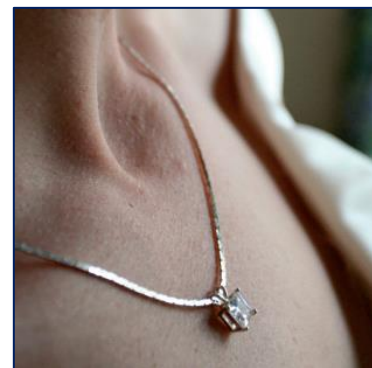


ニッケルアレルギー性接触皮膚炎

ニッケルは、アレルギー性接触炎（ACD）を引き起こす人為的原因として最も一般的な物質の一つである。ニッケルアレルギー性接触皮膚炎の有病率が比較的高い理由は、消費者製品にニッケルが使用されており、皮膚と直接に、しかも長期にわたって接触するためである。可溶性のニッケル塩を扱うことが多い一部の職場環境でも曝露は生じ得るが、一般市民のニッケル ACD 有病率が高い原因は主に、メッキ製品や一部の合金（たとえば宝石、腕時計、メガネ）に使われるニッケル金属に消費者が皮膚曝露するためである。ニッケル ACD が発症するためには、人の免疫系が長期にわたって繰り返し接触し、ニッケル感作となることが必要である。いったん感作となると、十分な量のニッケルに曝露することで免疫系が惹起と呼ばれる ACD 反応を示す。ニッケル ACD の発症はニッケルイオンの放出が原因であり、それには閾値効果がある。様々なステンレス鋼などの合金はニッケルを含んでいるが、人をニッケル感作させるのに十分な量のニッケルイオンを放出することはなく、すでにニッケル感作の人であってもニッケル ACD 反応を発生させることはない。

吸引や口腔曝露によるニッケルイオン曝露については、ニッケル非感作の人をニッケル感作にすることは証明されていない。むしろ一部のケースでは口腔曝露が感受性を低減することや、皮膚のニッケル感作に対する免疫トランスをもたらず場合さえあることが実証されている。

欧州連合では、ニッケル放出製品に対する消費者の皮膚曝露を低減し、ニッケル感作の人の有病率と、すでにニッケル感作である人のニッケル ACD 反応数の低減を目指す法律が制定されている。職業曝露は、職場のリスク管理措置によって低減されつつある。ニッケル業界は、ニッケルアレルギー性接触皮膚炎を抑制および最小化するこうした取り組みを支援および促進する。



ニッケルを放出する宝石は、ニッケルアレルギー性接触皮膚炎の一般的な原因の一つである。

1 はじめに

ニッケルを含めた多くの化学物質は、アレルギー性接触皮膚炎（ACD）を発症させ、感作した人の皮膚の一部に炎症を発生させる可能性がある。

ニッケル元素と汗に対し可溶性のニッケル塩のどちらも、皮膚や汗との密接な長期の接触期間中に、汗によるニッケルの可溶性（腐食）とニッケルイオンの生成によって ACD を発生させる。皮膚に対するニッケルイオンの放出率は、皮膚と接触する個々の物質によって大きく異なる。欧州での非職業的なニッケル曝露は主に、ピアスホールに飾る宝石（たとえばイヤリング）や、ニッケルを含んだ宝石や衣服のファスナーなどとの直接の長期皮膚接触によって生じており、報告によればそれによって女性の 5~17%、男性の 0.5~3% が感作となっている。

ニッケル業界は、欧州連合ニッケル指令（94/27/EC 修正版）（現在は REACH 規制付属書 XVII に含まれている）などの法律の目的を支持している。同指令は、長期的に直接皮膚接触する製品でのニッケル使用を、1 週間に 1cm² 当たり 0.5µg を超える率のニッケル可溶化が生じる場合について、またはボディピアスの場合にはそれより低い 1 週間に 1cm² 当たり 0.2µg の率を超えるニッケル可溶化が生じる場合について、禁止している。さらにニッケル業界は、こうした禁止措置だけで一般市民のニッケル ACD 発生率は非常に低いレベルに下がるはずだという皮膚科医の言明を、専門家の意見として受け入れている。

ニッケルの使用が重大な健康リスクを引き起こすという明確な証拠が、詳細なリスク評価を通じて明らかにされている場合を除き、一般的な消費者製品にニッケル使用を禁止することを正当化することはできない。デンマークの EPA（環境保護局）はユーロ硬貨に用いられているニッケルのターゲットリスク評価を実施した。⁽¹⁾ 消

費者に公開されたその報告書の結論は、「現時点では、すでに適用されている以上のリスク低減措置や試験、より詳しい情報などは必要ない」というものである。硬貨でのニッケル使用は一般市民に健康リスクを負わせるものではない。なぜなら、通常取扱と使用であれば皮膚と直接、長期に接触することはないからである。北米など、何十年にもわたって硬貨にニッケルを使用してきた国の多くで、硬貨によるニッケル ACD 症例はわずかに過ぎない。

消費者製品でのステンレス鋼合金の使用は、そのほとんどがニッケル ACD の健康リスクになることはない。それは、ほとんどのステンレス鋼について、ニッケル感作の人にニッケル ACD を発症させることも、発症に十分な量のニッケルイオンを放出することもないことが実証されているためと、さらにそうしたステンレス鋼合金製品は、ニッケル感作反応を引き起こすのに必要とされる密接度で、それに必要とされる時間、皮膚と接触することはないからである。

ニッケル業界は今後も引き続きニッケル ACD のメカニズムに関する科学的な研究を支援し続け、ニッケル感受性に関する試験の改善や、個別のニッケル使用が一般市民に健康リスクを負わせないことを確認する調査の実施に取り組むつもりである。

本ファクトシートは専門的な性格を持つ文書ではあるが、ピアレビューを経た科学論文ではない。本書の目的は、長期にわたって非常に幅広い論文が執筆され、詳しい報告がなされてきた問題についてその概要を提示することにある。

2 アレルギー性接触皮膚炎とは何か？

多くの化学物質、たとえばツタウルシ、加硫促進剤、エポキシ樹

脂、特定の溶媒、特定の香水、一部の金属および金属(たとえばニッケル、クロム、コバルト、金、水銀)の可溶性塩は、ACD を発症させる可能性がある。ACD の特徴は、乾燥、肌荒れ、炎症、湿疹、水泡などの幅広い皮膚症状である。皮膚の炎症やかゆみにより不



ニッケルを放出するネックレスの留め金によるニッケル ACD

快感が生じる。他人の目に見える皮膚の局所部位に変色や発疹があることは、社会的に恥ずかしいとされている症状と見なされることが多い。

ニッケル ACD は遺伝的疾患ではない。ニッケルを含んだ物質、ニッケル金属、ニッケルの可溶性塩などとの密接な長期の皮膚接触(すなわち曝露)に関係する疾患である。ニッケル ACD が最初に確認されたのは、ニッケルの可溶性が労働者の皮膚と接触する職業環境においてであった。電気メッキ工場、電池の製造、ニッケル触媒などに関係する労働者が最も曝露の影響を受けやすかった。現在では、予防的な職業衛生措置が講じられているため、ニッケル皮膚炎が発症する職業は比較のまれである。

非職業的なニッケルの皮膚感作はよく知られている。これが最初に確認されたのは、ニッケルメッキのバックルやジッパー、留め具などのついた衣料品と皮膚接触した人々であった。症状の発生率は、ニッケルメッキした宝石の使用が多いほど上昇した。現在ではニッケル皮膚炎の一般的な原因はボディピアスであり、穴を開けた後にふさがらないように、ニッケルを放出するスタッドをピアスホールに挿入することに起因すると考えられている。傷が癒えてスタッドを外したのちも、十分な量のニッケルイオンを放出する宝石やピアスの装着により、穴開け部位がさらにニッケルに接触する可能性がある。

3 ニッケル ACD の発現に必要な条件は何か?

ニッケル ACD の発現には、個人がニッケルに対し免疫感作になることが必要である。これは感作相と呼ばれており、この相の長さは人によって大きく異なる。十分な量の可溶性ニッケルイオンを皮膚に対して放出し得る形式のニッケルが、ピアスホールまたは皮膚と密接に数時間から数週間接触したのちの 1~3 週間の期間がこの相である。感受性を誘導するのに十分なニッケルイオンの量は人によって異なる。皮膚がすでにダメージを受けていれば、感作はよりすばやく、より少ない量の可溶性ニッケルで発生すると考えられる。温度、その他のアレルギー状態の存在、性別、年代も、感受性、反応の発生に必要なニッケルイオンの量、ニッケルに対する感作が生じるまでの時間などを決定する因子であると考えられる。ACD の発現はボディピアスに起因するものが最も一般的であるが、刺激物または湿った皮膚と皮膚曝露とが組み合わさった場合に発現の可能性が高い。

ニッケルに感作した人が十分な量のニッケルイオンに皮膚が再曝露すると、数時間以内にアレルギー反応が発生する可能性がある。これを惹起相と呼び、最初の相で感作を発生させるのに要したよ

りも低い濃度のニッケルイオンで発生することが多い。ニッケル ACD の惹起は曝露部位で生じるのが一般的であるが、ニッケルの接触部位ではなく、過去にニッケル感作反応が生じた部位に生じることもある。⁽²⁾

直接の皮膚接触によって感作した人の全身性 ACD 惹起は、ニッケルに感作した人々のごく一部について十分な記録があるものの、経口、静脈内、吸引で摂取した場合に人を感作させる能力については論争がある。⁽³⁾ 食品中のニッケルは、およそ 1~10%しか人体に吸収されない。1 日平均のニッケル摂取量は約 200 μ g である。いくつかの調査は、ニッケルに感作している人に対し 5,000 μ g 超のニッケルを(NiSO₄として)経口で単回投与した場合、皮膚にアレルギー反応が発生することを明らかにしている。こうした曝露は通常の食事で生じる曝露をはるかに超えているが、研究者の中には他の原因によって発生したニッケル ACD の治療中は、食事によるニッケル摂取を抑制することが役立つと主張する者もいる。こうした研究者はニッケル含有量の多い食品(たとえばナッツ、チョコレート、豆類)を正しく特定しているが、十分な量のニッケルを放出しないステンレス鋼製のカトラリーやボウルなどを避けるように、時として誤った主張を行っている。

可溶性ニッケルの呼吸器曝露に起因する喘息とニッケル ACD との関係は実証されていない。こうした関係が欠けている理由は、2 種類のアレルギーで免疫メカニズムが異なる結果である可能性が高い。呼吸器の感作はタイプ 1 の媒介免疫反応である一方、皮膚の感作はタイプ 4 の反応である。

4 どのような一般市民がリスクを負うのか?

ニッケル感受性の有病率調査ではおおむね、一般市民では女性の最大 17%、男性の最大 3%がニッケル感作であるという結果が出ている。⁽⁴⁾

公衆衛生の擁護派はこうした数値を捉えて、全世界の人口の 10%以上、すなわち数億人の人々がニッケル感作のリスクにさらされていると推定する。しかしこの推定は、現状の有病率の原因だと考えられる曝露の仕方を考慮に入れていない。皮膚科医の間では、「感受性を持つ人が感作状態になる主要な原因は、汗に対し可溶性の高濃度のニッケルと局所部位の接触だと考えられる」ことが広く同意されている。⁽⁵⁾

ニッケルを放出する耳ピアスのスタッド、ニッケルメッキの宝石、衣服のニッケルメッキの留め具などが、現在のニッケル感作有病率の主原因だと考えられる。ボディピアスの習慣は北米と欧州で広まりつつある。女性と男性で有病率に大きな差があるのは、欧州文化圏を中心に女性の方がはるかに耳ピアスを使用する人が多いことに関係している点もあるが、ホルモンの差や、男性よりも女性の方が、より多くの宝石を、またはより安価な宝石を着用する傾向があるといった、それ以外の要因も関係している可能性がある。⁽⁶⁾

重要な問題は、ニッケルを放出する材料の使用が宝石や耳ピアスのスタッドで減少した場合に、一般市民に関するニッケル ACD の長期リスクはどうなるかという点である。スカンジナビア諸国の一部では前世紀の末ごろに規制による取締(ニッケル指令や REACH に類似)を実施しており、現在では多くの報告書がニッケル感作試験に陽性を示す個人の有病率が大きく低下したことを実証している。⁽⁷⁻¹⁴⁾ 現在、欧州では 1998 年からニッケル指令が規制による取り締まりとして定着しており、欧州諸国におけるニッケル感作の減少を調べたスカンジナビア諸国の以前の調査がより幅広く支持されるようになった。

5 どのような規制による取り締まりが現在行われているか？

デンマークは 1991 年に、長時間皮膚と接触し、ジメチルグリオキシム(DMG)試験による測定でおよそ $0.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{週}$ を上回るニッケルを放出する製品の販売を禁止した。⁽¹⁵⁾

修正ニッケル指令は、現在は REACH 規制(EC)付属書 XVII に編入されている。⁽¹⁶⁾ 同指令によると、

1. 以下の物にはニッケルを使用してはならない
 - a. 耳のピアスホールまたは人体のその他のピアス部位に挿入するすべてのポスト部品。ただしそうしたポスト部品のニッケル放出率が $0.2\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{週}$ (移行限度[migration limit]) を下回る場合はその限りではない。
 - b. 皮膚と直接、長期に接触することを意図した製品。たとえば
 - イヤリング
 - ネックレス、ブレスレットおよびチェーン、アンクレット、指輪
 - 時計のケース、腕時計のストラップ、留め具
 - 衣服に用いられているリベットボタン、留め具、リベット、ジッパー、金属製のマーク
 if the rate of nickel release from the parts of these articles coming into direct and prolonged contact with the skin is greater than $0.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}$; and 皮膚と直接、長期に接触する上記製品の部品による、ニッケル放出率が $0.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{週}$ を上回る場合。
 - c. 項目(b)で挙げた製品のうち、ニッケル以外のコーティングがあるもの。ただしそのコーティングに関し、皮膚と直接、長期に接触する当該製品の部品によるニッケル放出率が、当該製品を通常使用する少なくとも 2 年の期間に $0.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{週}$ を上回ることがないことを保証できる場合を除く。
2. 第1項に該当する製品は、各項目に定めた要件を満たしている場合を除き、市場に流通させてはならない。

注目すべきは、ニッケル $0.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{週}$ という基準はニッケル放出基準 EN 1811 が定めたたとりの値であって、この放出率は、感作した人の 100%を ACD の惹起から保護できるわけではないものであると認められている点である。ただし臨床データは、この水準のニッケル放出率であれば感作した人の圧倒的多数で ACD は発現せず、過去に感作していない人の、全部ではないにせよ大半は、ニッケル $0.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{週}$ を大きく上回る濃度で皮膚への放出がなければ、ニッケル感作状態になることはない。⁽¹⁷⁾

EN 1811 : 1998(皮膚との直接かつ長期の接触を意図した製品のニッケル放出に関する標準試験法)はもともと 1998 年に発効し、それに基づいたニッケル放出に関する製品試験により、ニッケル皮膚炎を発症させる可能性がある不適切な製品の多くを市場から排除することに成功した。しかしこの試験は信頼性と再現性が不十分であった。CEN(欧州標準化委員会)命令 M414 により、試験手順の改善を目的に EU 作業部会(CEN TC 347 WG1)が 2007 年に設立された。誤植のあった 2012 年 5 月の修正手順(EN 1811:2011⁽¹⁹⁾)が現在承認されており、これから発効する見通しである。この手順は EN 1811 : 1998+A1:2008 に優先するものであり、後者は 2013 年 3 月 31 日に撤回されている。

しかし複数の団体(イギリス及びメガネ製造業界を含む)は、修正 EN 1811 が市場の要件を満たしているとは考えておらず、EU はメガネ業界に対し、ニッケル感作を引き起こすリスクなく安全に使用できる製品を、信頼性と再現性をもって特定できるまったく新



ジーンズのボタンのニッケル放出を調べる DMG 試験。
ピンクが陽性。

しい試験手順を開発するように命じる新しい命令(M448)を発行した。現在この作業を CEN TC 170 WG 8 が進めており、この作業が進行している間、メガネ業界は、EN 16128:2011 に番号がつけ直された古い EN 1811:1998 を使用し続けることにしている。

またニッケル放出に関して製品を定性的に試験する規格も用いられている(EN 1811 に比べ相対的に簡単で、時間がかからず、安価でできるプロセス)。それが EN 12471:1998(皮膚と直接かつ長期に接触する製品の合金およびコーティングからのニッケル放出に関するスクリーニング試験)であり、これは再検討および改訂を経て EN 12471:2002 として再発行されている。

被覆製品については、2 年間の通常使用後に所定限界を超えるニッケルを放出してはならないという要件が定められており、これを決定したのは EN 12472:1998(被覆製品からのニッケル放出を検出するための摩耗および腐食のシミュレーション法)である。

この 2 年という使用期間は、研磨剤ペーストとセラミック粒子を混合させた中で製品を回転させて決めたものである。ただしこの条件はあまりに厳しすぎると判断され、慎重な調査の結果、セラミック粒子を木材および堅果の殻に代替し、回転方法をより詳しく指定した。その結果、この規格は EN 12472 : 2005 として再発行され、さらに 2009 年に誤植が見つかり、EN 12472 : 2005+A1 : 2009 として再発行された。

ニッケルに対して過敏なのは一般市民のうちごくわずかな割合に過ぎない。そうした人々はニッケル感作な人のほとんどよりも低濃度のニッケルが皮膚に触れただけで、場合によっては経口曝露しただけで、反応が生じる。そうした人々について症状惹起を予防することが重要であり、それはケースバイケースで行われている。一般市民の皮膚ニッケル感作に関する規制と予防は、そうした過敏な個人を保護することを意図したものではない。

6 ニッケル ACD に関するニッケル業界の立場は？

ニッケル業界の立場は以下の通りである：

- ニッケル ACD が、すでに感作状態である人々にとって、重大な健康問題及び社会問題になり得ることを認識している。
- ニッケルの皮膚感受性を誘発する主な原因は、ボディピアスや、汗に対し可溶性のニッケルと皮膚との長期の密接な接触であるという皮膚科学専門家の見解を受け入れている。

- 耳ピアスのスタッド、宝石、衣服の留め具、ジッパーでのニッケル使用が、ニッケル ACD を発現させる主な原因であるという専門家の見解を受け入れている。ニッケル業界は、皮膚と長期に直接接触する製品やピアスのスタッドからのニッケル放出を制限する EU 指令（現在は REACH）などの規制を支持している。
- 労働環境でニッケル含有物質を日常的に取り扱う労働者の保護具の使用や研修を支援している。
- 1997 年ニッケル皮膚炎ワークショップのコンセンサス文書、すなわち「硬貨、鍵、ハンドル、工具、その他の装置など、ニッケルを含んだ製品との過渡的で短時間の接触は、一般市民におけるアレルギー性接触皮膚炎の発現要因ではないと考えられる。接触が短時間であり頻繁でないものであれば、感作のリスクは無視できるほどわずかであり、皮膚炎を惹起するリスクも小さい」に同意する。⁽⁴⁾
- EU におけるニッケル指令などの規制の採択は、ニッケル ACD 有病率を容認し得るレベルまで低減し、世界のほかの地域でも同様になると信じている。



- 何十億の人々が何十億枚の硬貨を 1 世紀以上にわたって使用しているものの、ニッケル ACD 症例の多くは硬貨中のニッケルには関係していないと考えている。特に、数十年にわたって純ニッケルの 5 セント、10 セント、25 セント硬貨が流通してきたカナダ国民について、悪影響が生じたと報告している疫学報告書がない以上なおさらである。また、25%のニッケル銅で被覆した 25 セント硬貨を使用している米国国民にも、皮膚に関する有意な悪影響が生じた証拠は存在していない。

ニッケルは世界中の多数の硬貨で用いられている*

- 感作状態にある人の皮膚に硬貨や工具を長時間集中的に接触させ、アレルギー反応を惹起する誘発試験は、一般市民の硬貨や工具の使用には関係していないと信じている。
- 大きな意義のある調査を実施したところ、連日 8 時間/日だけニッケル含有硬貨を継続的に取り扱っても、試験対象としたニッケル感作の人もニッケル非感作の人もニッケル ACD 反応が発生しないことが実証できた。⁽²⁰⁾
- 一般市民のニッケル含有硬貨との過渡的な皮膚接触は、ACD

を発現することも、ニッケル感作の人に反応を生じさせることもないと明らかにされていると発言している。

- 圧倒的大部分の一般市民にとって、工具は ACD を発現させたり、ニッケル感作を引き起こしたりするのに十分なニッケル投与量をもたらす可能性は低いと声明している。

7 科学知識の現状

ニッケル ACD は新しい懸念ではなく、数多くの団体によって調査が行われてきた問題である。この問題についてなお答えを見つけるべき疑問点が数多く存在する一方、現状の情報として次のとおり要約することができる。

- 動物は人間と免疫反応が異なるため、動物を利用してニッケル ACD を調査するのは困難である。また倫理的な理由から、人間の被験者を、健康を害する可能性のある物質に曝露させるのは困難である。したがって科学者はジレンマに直面している。ヒトのニッケル ACD に関与するメカニズムを解明したいと望んでいるが、実験に利用できる動物が適切な代替物であることに自信が持てないのである。
- 最新の考え方は、ニッケルそのものは抗原性ではなく、むしろヒスチジンやプロテインをとまなうニッケル錯体がランゲルハンス細胞と結びつくというものである。表皮の基底層に存在するランゲルハンス細胞は、皮膚の免疫調節および免疫監視に能動的に関与しており、これが抗原処理や T リンパ球細胞に対して抗原を生み出す。結合したランゲルハンス細胞は局所リンパ節に移動し、そこで抗原処理がさらに進み、最終的には改変されたニッケル固有の T リンパ球群が生成し、再循環して末梢組織（皮膚を含む）に侵入する。この時点で人は「感作」となる。
- 感作した人では、抗原特異的な T リンパ球が抗原（すなわちニッケルイオン）と出会うとリンホカインを放出する。リンホカインはタンパク質であり、これがマクロファージやナチュラルキラー細胞の刺激やその他の反応など、他の細胞に対する多様な作用を引き起こす。十分な量の刺激を受けると、身体から異物を取り除こうと組織の炎症その他のアレルギー反応が発生する。こうした総合反応がアレルギー性接触皮膚炎を発現させる
- ニッケル ACD 反応に関しては皮膚の状態が非常に重要である。正常なバリアを持つ無傷の皮膚は、傷があるなど皮膚の浸透性に関して異常のある皮膚に比べ、ACD が発現しにくい（つまりニッケルイオンが浸透しにくい）。熱、湿度、大量の発汗は、ニッケルイオンが皮膚に接触する確率と速度を高める。⁽²¹⁾
- 免疫の活性化（感作状態）を逆転させる方法はわかっていない。ただしニッケルイオンとランゲルハンス細胞および T リンパ球との相互作用メカニズムが正確には解明されていないため、皮膚科医はそうした逆転は生物学的に不可能だと結論することを躊躇している。つまりそうしたメカニズムに関する知識が得られれば、ニッケルに対して免疫系の「スイッチを切る」方法がわかるのではないかと考えている。
- 免疫トレランスは可能だという証拠がある。第一に、ニッケルを生産する産業とニッケルを利用する産業では、ニッケル ACD の症状が発現する労働者がきわめてまれだという点は注

目に値する。様々な形式のニッケル金属およびニッケル塩と日常的に直接の皮膚接触がある労働者群であれば、ACDを発現するはずだと予想できる。しかし実際はそうではないという事実の理由として考えられるのは、免疫系によるアレルギー反応を引き起こすことのない別の曝露経路(吸引または経口摂取)を通じて、労働者は時間をかけてトレランスを獲得しており、だからこそそれ以降により高濃度のニッケルに曝露してもアレルギー反応が生じないということである。第二は、ある論文は高ニッケル合金(たとえばニッケルが60~80%のニッケルクロム)の歯科用ブレースによって、その後に耳にピアスホールを開けた少女がニッケルトレランスを獲得しており、歯科用ブレースを装着した経験なく耳にピアスホールを開けた少女の方が前者に比べニッケルに対し高い感受性を示すと報告している。このトレランスは、長期間の口腔における低ニッケル曝露メカニズムに起因する可能性がある。第三に、動物(マウス)を静脈または経口による投与でニッケルに曝露させると免疫トレランスを獲得し、免疫トレランスを獲得したマウスのTリンパ球を別のマウスに移植すればそのマウスも免疫トレランスを獲得する。



歯科矯正用のブレースには、ニッケル ACD に対する免疫トレランスをもたらず可能性がある†

- ニッケル感受性の診断はパッチテストによって行い、このテストでは可溶性ニッケルを密閉した狭い皮膚部位に接触させる。その際、アレルギー反応以外の炎症が生じて誤った解釈が生じないように所定の手順に従う。適切な濃度の硫酸ニッケル溶液を、アルミホイル(水は不浸透性)で裏打ちした金属ディスクまたはフィルターペーパーディスク上に垂らし、それを被験者の背中上部または上腕部に粘着テープで貼りつけ、テストする皮膚部位が完全に隠れるようにする。パッチはそのまま2日間貼りつけた上で外す。そこで皮膚の炎症の重症度を評価する。このテストを行うことで不感作の人が感作となる懸念もある。また陰性結果と偽陽性結果の両方の結果も出る可能性がある。しかしニッケル含有物質に対する反応の歴史を振り返ると、ニッケルに感受性を持つ人を診断する方法としてこのテストがこれまで最も多く実施されている。
- 1960年代、リンパ球増殖試験(LPT)またはリンパ球芽球化試験(LTT)と呼ばれる別の試験が開発された。この試験の長所は、ニッケル感作が疑われる人の血液サンプルを用いてインビトロで試験を行う点であり、それによってニッケルが皮膚に接触するリスクを回避できる。このLPT(またはLTT)は、ニッケルに感作した人はTリンパ球が初回抗原刺激を受けており、ニッケル抗原を生産する準備が整った状態にあるという事実に基づいている。この試験では血液サンプルを予備処理し、Tリンパ球の濃度を高め、一定濃度のNiとともに培養する。ニッケル感作の人の場合、ニッケルの存在によって、すでに初回抗原刺激を受けているTリンパ球の「スイッチが入り」、免疫反応が発生する。そうした人は複数の原因によって「スイッチが入る」のであり、その一つに急速な分裂(増殖)がある。培養物の中に放射性標識したDNA前駆体のヨードデオキシウリジンが存在していると、新しいTリンパ球がそれを利

用して娘細胞のために新しいDNAを合成する。Tリンパ球を分離したのちに、放射能が(正常な細胞分裂を反映するための)対照標準の測定値よりも上昇すれば、それは活発な細胞増殖を示しており、つまり当初のTリンパ球が、培養物中のニッケルに反応したことを意味している。この試験は、現在は診断ツールとしてのみ用いられており、この試験とパッチテストの結果を相関させ信頼できる結果を得るには、なお研究が必要である。

8 結論

ニッケル ACD は一般市民の有病率が比較的高いことから、人間の健康にとって重大な懸念である。しかしニッケル感作になるリスク、または(すでにニッケル感作になっている場合には)ニッケル ACD 反応が発生するリスクは、曝露の低減によって最小化することができる。職場では、曝露の低減には個人防護装備やその他のリスク管理措置がある。消費者の場合は、ニッケル ACD の閾値を上回る量のニッケルを放出する製品への長期の直接曝露を抑制することで、曝露を低減できる。

9 参考文献

- Danish EPA (Environmental Protection Agency). 1999. Risk Assessment Targeted Report: Nickel as Used in Euro Coins. Draft of 2, June. CAS No. 7440-02-0, EINECS No. 231-111-4.
- Occupational Medicine*. 1994. 3rd Edition, ed. by Zenz, C.; Dickerson, O.B.; Horvath, E.P. (Eds). St. Louis: Mosby.
- Menné, T.; Veien, N.; Sjolín, K-E.; Maibach, H.I. 1994. Systemic contact dermatitis. *Amer. J. of Contact Dermatitis* 5(1): 1-12.
- Thyssen, J.P., Menné, T. 2010. Metal allergy—a review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications. *Chem. Res. Toxicol.* 23(2): 309-318.
- Consensus Document from the NiPERA-Sponsored Nickel Dermatitis Workshop, March 17-18, 1997, Brussels, Belgium. NiPERA, Durham, NC, USA.
- Kwangsukstith, C.; Maibach, H.I. 1995. Effect of age and sex on the induction and elicitation of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 33: 289-298.
- Johansen, J.D.; Menné, T.; Christophersen, J.; Kaaber, K.; Veien, N. 2000. Changes in the pattern of sensitization to common contact allergens in Denmark between 1985-1986 and 1997-1998, with a special view to the effect of preventive strategies. *Br. J. Dermatol.* 142: 490-495.
- Mattila, L.; Kilpeläinen, M.; Terho, E.O.; Koskenvuo, M.; Helenius, H.; Kalimo, K. 2001. Prevalence of nickel allergy among Finnish university students in 1995. *Contact Dermatitis* 44: 218-223.
- Ehrlich, A.; Kucenic, M.; Belsito, D.V. 2001. Role of body piercing in the induction of metal allergies. *Contact Dermatitis* 12: 151-155.
- Lu, L.K.; Warshaw, E.M.; Dunnick, C.A. 2009. Prevention of nickel allergy: the case for regulation? *Dermatol Clin.* 27(2): 155-161.

11. Thyssen, J.P.; Linneberg, A.; Menné, T.; Nielsen, N.H.; Johansen, J.D. 2009. Contact allergy to allergens of the TRUE-test (panels 1 and 2) has decreased modestly in the general population. *Br. J. Dermatol.* 161(5): 1124-1129.
12. Thyssen, J.P.; Johansen, J.D.; Menné, T.; Nielsen, N.H.; Linneberg, A. 2009. Nickel allergy in Danish women before and after nickel regulation. *N. Engl. J. Med.* 360: 2259-2260.
13. Carøe, C.; Andersen, K.E.; Mortz, C.G. 2011. Fluctuations in the prevalence of nickel and cobalt allergy in eczema patients patch tested after implementation of the nickel regulation in Denmark. *Contact Dermatitis* 64(3): 126-131.
14. Thyssen, J.P.; Hald, M.; Avnstorp, C.; Veien, N.K.; Lauerberg, G.; Nielsen, N.H.; Kaaber, K.; Kristensen, B.; Kristensen, O.; Thormann, J.; Vissing, S.; Menné, T.; Johansen, J.D. 2009. Characteristics of nickel-allergic dermatitis patients seen in private dermatology clinics in Denmark: A Questionnaire Study. *Acta Derm. Venereol.* 89: 384-388.
15. Kanerva, L.; Sipiläinen-Malm, T.; Estlander, T.; Zitting, A.; Jolanki, R.; Tarvainen, K. 1994. *Contact Dermatitis* 31(5): 299-303.
16. European Commission. 2006. REACH Annex xvii Restrictions on the manufacture, placing on the market and use of certain dangerous substances, preparations and articles. Official Journal of the European Union. 30.12.2006. L 396/422. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/files/markrestr/annex_xvii_301206_en.pdf (last accessed June 2013)
17. Gawkrödger, D.J. 1996. Nickel dermatitis: how much nickel is safe? *Contact Dermatitis* 35: 267-271.
18. European Committee for Standardization (CEN). 1998. EN 1811. Reference Test Method for Release of Nickel from Products Intended to Come into Direct and Prolonged Contact with the Skin. Brussels, CEN.
19. European Committee for Standardization (CEN). 2011. EN 1811:2011. Reference test method for release of nickel from all post assemblies which are inserted into pierced parts of the human body and articles intended to come into direct and prolonged contact with the skin. CEN/TC 347 - Methods for analysis of allergens. Brussels, CEN.
20. Zhai, H.; Chew, A.-L.; Bashir, S.J.; Reagan, K.E.; Hostynek, J.J.; Maibach, H.I. 2003. Provocative use test of Ni coins in Ni sensitized subjects & controls. *Br. J. Dermatol.* 149: 311-317.
21. Hemingway, J.D.; Molokhia, M.M. 1987. The dissolution of metallic nickel in artificial sweat. *Contact Dermatitis* 16: 99-105.
22. van Hoogstraten, I.M.W.; Andersen, K.E.; Von Blomberg, B.M.E.; Boden, D.; Bruynzeel, D.P.; Burrows, D.; Camarasa, J.G.; Dooms-Goossens, A.; Kraal, G.; Lahti, A.; Menné, T.; Rycroft, R.J.G.; Shaw, S.; Todd, D.; Vreeburg, K.J.J.; Wilkinson, J.D.; Scheper, R.J. 1991. Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. *Clin. Exp. Immunol.* 85: 441-445.
23. Cronin, E. 1980. *Contact Dermatitis*. Churchill-Livingstone: London.

9.1 参考文献・追加

- * ⓘ ⓘ Some rights reserved by photographer uhuru1701
<http://www.flickr.com/photos/uhuru1701/2247520563/sizes/o/in/photostream/> (last accessed June 2013)
- † ⓘ ⓘ ⓘ Some right reserved by photographer Hot Grill
<http://www.flickr.com/photos/grill/2342733787/sizes/l/in/photostream/> (last accessed June 2013)

ニッケルと人の健康についての ファクトシート

これは、ニッケル含有物質及び材料がもたらす人へのリスクの評価に特化した問題を扱うファクトシートのシリーズの第1回である。ファクトシートは、読者に複雑な問題及びコンセプトを、人体の健康を害する危険性、用量反応関係、及び主な技術情報の要約や導入への助言を提供による発表などの評価と関連付けて、理解することを手助けすることを意図している

NiPEPA は、ニッケルアレルギー接触皮膚炎に対して実行されたコンセプト及びアプローチに関する質問を歓迎します。お問い合わせは下記にお願いします。

NiPERA, Inc.
2525 Meridian Parkway, Suite 240
Durham, NC 27713, USA
Telephone: 1-919-595-1950

Katherine E. Heim, Ph.D., DABT
kheim@nibera.org

作成者 :

Peter Cutler, Ph.D.
Nickel Institute
Brussels, Belgium
Tel: 32 2 290 3200
brussels@nickelinstitute.org

Katherine Heim, Ph.D., DABT
NiPERA