

## ■ Concise communication : Contact skin diseases and cross reaction of ethanol

## エタノール接触皮膚障害症例と交差反応について

遠藤 博久\*、小林 寛伊\*、大久保 憲\*

## 1. 目 的

医療現場において、ethanol は、生体消毒薬として広く用いられている。また、医薬品以外にも安全性の高い殺菌成分として医薬部外品や化粧品などにも用いられている。さらに、ethanol は、飲むこともでき世界中で飲酒が楽しまれている。日本人を含む東洋人 (oriental) では、少量の飲酒後に顔面紅潮、心悸亢進、頭痛などを起こす人が多い。これは、ethanol の分解産物である aldehyde を分解する 2 型 aldehyde 脱水素酵素 aldehyde dehydrogenase (ALDH2) が遺伝的に、よりその活性を失っている欠損型であるためである<sup>1)</sup>。ethanol から acetaldehyde (ethanal) への代謝酵素として alcohol 脱水素酵素 alcohol dehydrogenase (ADH) と ethanal から acetic acid (ethanoic acid) への代謝酵素としての ALDH は、肝臓だけでなく、皮膚や毛根にも存在することがわかっている<sup>2,3)</sup>。最近では、飲酒と免疫システムの関係において、飲酒は遅延型過敏反応よりも IgE 関連免疫反応を導き、おそらく飲酒は接触感作の発症を抑制するだろうとする報告もされている<sup>4)</sup>。

しかし、その一方で ethanol は、皮膚に対して刺激や乾燥を起こし、また、皮膚感作性物質としてもなりえることがわかっている<sup>5,6,7)</sup>。Stotts らは、予測皮膚感作試験において、50% ethanol 水溶液で、93 人のボランティアのうち 6 人が遅延型アレルギー皮膚反応を生じたことを報告し、ethanol の感作能力を確認している<sup>8)</sup>。

本研究は、ethanol による接触皮膚障害患者の報告から、接触皮膚障害のタイプと交差反応について oriental と non-oriental を比較検討することを目的とした。

## 2. 方 法

Ovid MEDLINE(R) 1950 to September Week 2 2008

と CINAHL - Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature 1982 to September Week 3 2008 のデータベースを用いて、文献の検索を行った。ethanol の呼称に関連するキーワード (“ethanol” または “ethyl alcohol” または “alcohol”) と皮膚炎に関連するキーワード (“dermal tolerance” または “dermatitis” または “irritation” または “urticaria” または “erythema” または “eczema” または “edema” または “pruritus” または “papule” または “eruption” または “flushing” または “skin reaction” または “sensitization” または “hypersensitivity” または “immediate type” または “delayed type” または “allergy” または “allergen” または “anaphylactic shock” または “anaphylaxis” または “adverse reactions” または “side effect”) を組み合わせて検索を行ない、3,675 報が対象となった。対象となった文献から、本文が英語でないもの、内容が関係ないものを論文タイトルと要旨または本文を確認し除外した。1950 年より前の文献である Mumford (1925)、Bear (1937)、Haxthausen (1944) の文献と Martin-Scott (1960) と Fregert et al (1963) の文献は、参考文献より探し出した<sup>9-13)</sup>。これらの文献の中から open test または patch test の診断を行い、ethanol に対して皮膚反応が陽性だった 14 報<sup>11-24)</sup>、19 症例を文献的検討の対象とした。

また、医学中央雑誌のデータベース医中誌 1983~2008 (全年) (2008/09/16 18 号データ更新) を用いて、文献の検索を行なった。ethanol の呼称に関連するキーワード (“エタノール” または “エチルアルコール” または “アルコール”) と皮膚炎に関連するキーワード (“皮膚炎” または “皮膚障害” または “蕁麻疹” または “発疹” または “湿疹” または “刺激” または “紅斑” または “浮腫” または “掻痒” または “丘疹” または “紅潮” または “過敏症” または “接触皮膚炎” または “接触蕁麻疹” または “アレルギー性接触皮膚炎” または “アレルギー”

\*東京医療保健大学大学院

または“感作”または“遅延型”または“即時型”または“アナフィラキシー”または“アナフィラキシーショック”または“アレルギー”または“副作用”)を組み合わせて検索を行ない 13,018 報が対象となった。対象となった文献から、内容が関係ないものを論文タイトルと要旨または本文を確認し除外した。1983 年より前の須貝ら(1973)と渡辺ら(1980)の文献は、参考文献より探し出した<sup>25,26)</sup>。これらの文献の中で open test または patch test の診断を行い、ethanol に対して皮膚反応が陽性だった 17 報<sup>23,25-40)</sup>から同一複数症例と考えられるものは 1 症例とし 54 症例を文献的検討の対象とした。

医中誌データベースにおける文献の症例患者は、すべて日本人であると考え oriental 症例とした。また、MEDLINE、CINAHL のデータベースにおける症例患者で、日本人による報告<sup>20,21,23,24)</sup>、人種として Vietnamese, oriental と記載のあった報告<sup>17,18)</sup>を oriental 症例とした。そして、MEDLINE、CINAHL のデータベースと医中誌のデータベースにおける同一複数症例と考えられるものは 1 症例とし、oriental 症例は、59 症例<sup>17,18,20,21,23,24-27,29-32,36,39,40)</sup>が対象となった。また、MEDLINE、CINAHL のデータベースにおいて oriental 対象以外の症例はすべて non-oriental 症例とし、11 症例<sup>11-16,19,22)</sup>が対象となった。なお、飲酒による顔面紅潮や蕁麻疹などの皮膚反応で受診し、open test または closed patch test において陽性反応を示した症例においても文献的検討に含めた。

ethanol の接触皮膚障害のタイプ分類は、Ophaswongse らの報告をもとに行なった<sup>6)</sup>。すなわち、ethanol の接触皮膚障害は、接触蕁麻疹、アレルギー性接触皮膚炎、自覚的な刺激、刺激性接触皮膚炎で、接触蕁麻疹には免疫型と非免疫型がある。そして、文献報告から得られた patch test の結果を単純に用い、接触皮膚障害のタイプを分けた。open test と 5 分から 1 時間の短時間 closed patch test の結果が陽性だった場合は、接触蕁麻疹(非免疫型と I 型アレルギーを含む)とし、24 時間以上(ほとんどは 48 時間)の closed patch test の結果が陽性だった場合は、アレルギー性接触皮膚炎(IV 型アレルギー)とした<sup>6,41)</sup>。また、経時的に closed patch test の判定を行っていた報告では、文献の記載内容をもとに分類した<sup>23,36,40)</sup>。

また、ethanol 接触皮膚障害患者における他の alcohol、その関連物質である aldehyde、acid に関する交差反応に関して検討した。他の alcohol、aldehyde、acid の open test または patch test が行なわれていた 17 報を対象に行なっ

た<sup>11-18,20,21,23,26-30,33)</sup>。

### 3. 結 果

#### 3.1 症例の特徴

接触皮膚障害のタイプ別症例数の結果を表 1 に示す。oriental 症例では、接触蕁麻疹 38 症例とアレルギー性接触皮膚炎 18 症例の他に接触蕁麻疹とアレルギー性接触皮膚炎とともに確認した症例が 2 例<sup>23,36)</sup>、接触蕁麻疹と刺激性接触皮膚炎を確認した症例が 1 例あった<sup>39)</sup>。non-oriental 症例では、11 症例すべてアレルギー性接触皮膚炎であった。

表 1 ethanol による接触皮膚障害タイプ別症例数<sup>11-13,22,23,25-27,29-32,36,39)</sup>

接触皮膚障害タイプ*1	症例数	
	oriental*2	non-oriental*3
接触蕁麻疹	38	0
アレルギー性接触皮膚炎	18	11
接触蕁麻疹とアレルギー性接触皮膚炎	2	0
接触蕁麻疹と刺激性接触皮膚炎	1	0

\*1 Ophaswongse らの報告をもとに行なった<sup>6)</sup>。接触蕁麻疹は、open patch test と 5 分から 1 時間の短時間 closed patch test の結果が陽性だった場合。アレルギー性接触皮膚炎は、24 時間以上(ほとんどは 48 時間)の closed patch test の結果が陽性だった場合。経時的に closed patch test の判定を行っていた報告では<sup>23,36,40)</sup>文献の記載内容をもとに分類した。

\*2 医中誌データベースにおける文献の症例患者は、すべて日本人であると考え oriental 症例とした。また、MEDLINE、CINAHL のデータベースにおける症例患者で、日本人による報告<sup>20,21,23,24)</sup>、人種として Vietnamese, oriental と記載のあった報告<sup>17,18)</sup>を oriental 症例とした。

\*3 MEDLINE、CINAHL のデータベースにおいて oriental 以外すべて。

#### 3.2 交差反応

ethanol 接触皮膚障害患者における他の alcohol、関連物質である aldehyde、acid に関する交差反応を表 2 にまとめた。alcohol において oriental 症例の open test と短時間 closed patch test では primary alcohol のみ交差反応が見られ、secondary alcohol、tertiary alcohol では交差反応は見られなかった。closed patch test では、oriental、non-oriental 症例で primary alcohol と secondary alcohol で交差反応がみられ、tertiary alcohol では交差反応は見られなかった。

関連物質である aldehyde と acid では、oriental と non-oriental とともに aldehyd では交差反応が見られたが、acid では見られなかった。

表2 ethanolの交差反応<sup>11-18, 20, 21, 23, 26-30, 33)</sup>

物質名		陽性数 / 症例数 (%)			
		oriental			non-oriental
		OT & 短時間 CPT	CPT	全症例	CPT
primary alcohol	methanol	3 / 22 ( 32.5 )	10 / 18 ( 55.6 )	13 / 40 ( 32.5 )	3.5 <sup>†</sup> / 4 ( 87.5 )
	1-propanol	11 / 22 ( 50.0 )	0	11 / 22 ( 50.0 )	7.5 <sup>†</sup> / 8 ( 93.8 )
	1-butanol	6 / 18 ( 33.3 )	1 / 6 ( 16.7 )	7 / 24 ( 29.2 )	7 / 7 ( 100.0 )
	1-pentanol	9 / 16 ( 56.3 )	1 / 6 ( 16.7 )	10 / 22 ( 45.5 )	6 / 7 ( 85.7 )
	1-decanol	0	1 / 1 ( 100.0 )	1 / 1 ( 100.0 )	0 / 1 ( 0 )
	3-methyl-1-butanol	3 / 3 ( 100.0 )	0	3 / 3 ( 100.0 )	1 / 1 ( 100.0 )
	phenyl methanol	0	0 / 6 ( 0 )	0 / 6 ( 0 )	1 / 2 ( 50.0 )
secondary alcohol	2-propanol	0 / 18 ( 0 )	6 / 18 ( 33.3 )	6 / 36 ( 16.7 )	4 / 8 ( 50.0 )
	2-butanol	0 / 15 ( 0 )	0	0 / 15 ( 0 )	1 / 6 ( 16.7 )
tertiary alcohol	2-methyl-2-butanol	0 / 3 ( 0 )	0	0 / 3 ( 0 )	0 / 6 ( 0 )
	2-methyl-2-propanol	0 / 15 ( 0 )	0	0 / 15 ( 0 )	0 / 6 ( 0 )
aldehyde	methanal	1 / 14 ( 7.1 )	1 / 1 ( 100.0 )	2 / 15 ( 13.3 )	1 / 7 ( 14.3 )
	ethanal	5 / 6 ( 83.3 )	0	5 / 6 ( 83.3 )	1 / 7 ( 14.3 )
	propanal	3 / 4 ( 75.0 )	0	3 / 4 ( 75.0 )	0 / 6 ( 0 )
acid	methanoic acid	0 / 1 ( 0 )	0	0 / 1 ( 0 )	1 / 3 ( 33.3 )
	ethanoic acid	0 / 4 ( 0 )	0	0 / 4 ( 0 )	0 / 2 ( 0 )

OT: open test

短時間 CPT: 5分から1時間の closed patch test

CPT: closed patch test

† slight + は, 0.5と数えた.

#### 4. 考 察

non-oriental 症例は、open test、短時間 closed patch test、また closed patch test の経時的判定を行なった症例はなく、すべて通常の closed patch test を行なっていた。その結果、11 症例すべてアレルギー性接触皮膚炎となった。oriental 症例において、Rilliet らまたは Kanzaki らは、open test または 1 時間 closed patch test 以外に P-K 反応陽性を確

認し、接触蕁麻疹の I 型アレルギーであることを報告している<sup>17, 20)</sup>。また、島田らは、closed patch test の経時観察において、貼付 5 分後より紅斑が出現し、その後やや消失するも 1 時間で再燃、9 時間まで持続し、12 時間には完全に消失したことを認め、I 型アレルギーの即時型反応 early phase reaction と遅発型反応 late phase reaction を確認した<sup>40)</sup>。さらに、田口らまたは Okazawa らは、closed patch test の経時観察において接触蕁麻疹とアレルギー性接触皮膚炎を同時に観察した症例を報告している<sup>23, 36)</sup>。

田口らは、貼付 15 分後淡い紅斑、さらに 6 時間後紅斑は消失せず、24 時間および 48 時間と次第に紅斑は増強し、72 時間後も 48 時間と同等またはそれ以上の反応を認め、5 日後に紅斑は消失したことを観察し、I 型アレルギーの early phase reaction と late phase reaction さらにアレルギー性接触皮膚炎 (IV 型アレルギー) を同時に確認した<sup>36)</sup>。

Wilkin らは、飲酒により急性顔面紅潮を起す、oriental 被験者 3 人に ethanol と分解物質である ethanal と ethanoic acid の 5 分間 closed patch test を行い、ethanol、ethanal 陽性、ethanoic acid 陰性であることを確認した。そして、その 3 人の oriental 被験者のうち 2 人で、alcohol 分解酵素の抑制効果のある 4-methylpyrazol で前処理した ethanol の 5 分 closed patch test の結果、陰性になることを示した。これらのことから接触皮膚炎は、aldehyde である ethanal によるものであり、非免疫型であるとした<sup>18)</sup>。この oriental における非免疫型反応のメカニズムは、皮膚に浸透した ethanol が、皮膚に存在する ADH で ethanal に分解され、皮膚の局所で発生した ethanal は、さらに ALDH2 で分解されていくが、ALDH2 欠損型であるため aldehyde は皮膚局所に蓄積し、その近傍を通っている小血管を拡張させ発赤を生じさせるとされている<sup>42)</sup>。Nakagawa らは 20 分間 closed patch test 陽性と ethanol による口腔洗浄陰性、scratch test 紅斑のみ腫れなし、prick test 陰性であることから patch test の反応が非免疫型の反応であることを確認した<sup>24)</sup>。また、Ido らは、飲酒において皮膚反応を生じるコントロール A 群と反応しない B 群を置き、open test と 30 分間 closed patch test の結果から非免疫型の反応であることを示し、48 時間 closed patch test では刺激性皮膚炎であることを確認した<sup>39)</sup>。

ethanol の交差反応において、primary alcohol では、比較的短い脂肪酸アルコールである methanol、1-propanol、1-butanol、1-pentanol では明らかに non-oriental 症例のほうが oriental 症例より高い交差反応率であることがわかった。関連物質である aldehyde の ethanal では、oriental 症例は、open test、短時間 closed patch test で 83.3%、non-oriental 症例は closed patch test で 14.3%であった。ethanal において、oriental 症例の open test、短時間 closed patch test の交差反応率は、他の alcohol の交差反応率と比較しても、高いといえる。これらのことから、oriental 症例は、欠損型 ALDH2 による非免疫型の接触蕁麻疹が多く含まれ、ethanol による感作を受けている症例は少ないのではないかと考えられた。

注射部位の消毒で ethanol にアレルギーを示す患者に対しては、2-propanol (isopropanol) を交差反応が少ないことを理由に用いることが勧められている<sup>43)</sup>。今回の結果から即時型アレルギーの交差反応は認められていないが、遅延型アレルギーでは交差反応は oriental で 33.3%、non-oriental で 50% 認められている。したがって、ethanol にアレルギーを示す患者の注射部位の消毒に isopropanol を用いる場合には、遅延型アレルギー反応に注意しなければならない。

今回、ethanol の接触皮膚障害について文献的検討を行い、ethanol は接触蕁麻疹の免疫型と非免疫型、また、アレルギー性接触皮膚炎、刺激性接触皮膚炎の原因物質になりえることが確認できた。oriental 症例では、欠損型 ALDH2 により ethanal が蓄積することから ethanol 接触皮膚障害の解釈を複雑にしている。oriental の ethanol 接触皮膚障害症例のなかには、多くの非免疫型接触蕁麻疹が含まれているのではないかと考えられた。

## ■ 文 献

- 1) Harada S, Agarwal DP, Goedde HW. Aldehyde dehydrogenase deficiency as cause of facial flushing reaction to alcohol in Japanese. *Lancet* 1981; 2(8253): 982.
- 2) Goedde HW, Agarwal DP, Harada S. Alcohol metabolizing enzymes: studies of isozymes in human biopsies and cultured fibroblasts. *Clin Genet* 1979; 16: 29-33.
- 3) Goedde HW, Agarwal DP, Harada S. Genetic studies on alcohol-metabolizing enzymes: detection of isozymes in human hair roots. *Enzyme* 1980; 25: 281-6.
- 4) Thyssen JP, Nielsen NH, Linneberg A. The association between alcohol consumption and contact sensitization in Danish adults: the Glostrup Allergy Study. *British Journal of Dermatology* 2008; 158: 306-12.
- 5) Fisher AA. Topically applied alcohol as a cause of contact dermatitis. *Cutis*. 1983 Jun;31(6):588, 592, 600.
- 6) Ophaswongse S, Maibach HI. Alcohol dermatitis: allergic contact dermatitis and contact urticaria syndrome. A review. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 1-6.
- 7) Sticherling M, Brasch J. Alcohol: intolerance syndromes, urticarial and anaphylactoid reactions. *Clinics in Dermatology* 1999; 17: 417-22.
- 8) Stotts J, Ely WJ. Induction of human skin sensitization to ethanol. *Journal of Investigative Dermatology* 1977; 69: 219-22.
- 9) Mumford PB. Two foams of dermatitis due to the use of methylated spirit externally. *Brit Med J* 1925; 2: 607-608.
- 10) Bear HL. Dermatitis of the eyelids due to alcohol. *Arch Derm & Syph* 1937; 35: 291.
- 11) Haxthausen H. Allergic eczema caused by ethyl alcohol. Elicited both by epicutaneous and by internal application. *Acta Derm.-Venereol* 1944; 25: 527-528.
- 12) Martin-Scott I. Contact dermatitis from alcohol. *Brit J Derm* 1960; 72: 372-373.
- 13) Fregert S, Rorsman H, Tryding N. Dermatitis from alcohol. *J*

- Allergy* 1963; 34: 404-408.
- 14) Drevets CC, Seebom PM. Dermatitis from alcohol. *Journal of Allergy* 1961; 32: 277-82.
  - 15) Fregert S, Groth O, Hjorth N, Magnusson B, Rorsman H, Ovrup P. Alcohol dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica* 1969; 49: 493-7.
  - 16) van Ketel WG, Tan-Lim KN. Contact dermatitis from ethanol. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 7-10.
  - 17) Rilliet A, Hunziker N, Brun R. Alcohol contact urticaria syndrome (immediate-type hypersensitivity). Case report. *Dermatologica* 1980; 161: 361-4.
  - 18) Wilkin JK, Fortner G. Ethnic contact urticaria to alcohol. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 118-20.
  - 19) Melli MC, Giorgini S, Sertoli A. Sensitization from contact with ethyl alcohol. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 315.
  - 20) Kanzaki T, Hori H. Late phase allergic reaction of the skin to ethyl alcohol. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 252-3.
  - 21) Ishiguro N, Kawashima M. Contact dermatitis from impurities in alcohol. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 257.
  - 22) Patruno C, Suppa F, Sarracco G, Balato N. Allergic contact dermatitis due to ethyl alcohol. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 124.
  - 23) Okazawa H, Aihara M, Nagatani T, Nakajima H. Allergic contact dermatitis due to ethyl alcohol. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 233.
  - 24) Nakagawa Y, Sumikawa Y, Nakamura T, Itami S, Katayama I, Aoki T, et al. Urticarial reaction caused by ethanol. *Allergology International* 2006; 55: 411-4.
  - 25) 須貝哲郎, 東順子. アルコール過敏症の2例. *西皮膚* 1973; 35: 341 - 342
  - 26) 渡辺加代子, 須貝哲郎. エタノールによる接触蕁麻疹. *皮膚* 1980; 22: 390 - 393.
  - 27) 須貝哲郎. 接触蕁麻疹. *皮膚* 1983; 25: 増97-増102.
  - 28) 東順子. アルコールによる皮膚病変. *皮膚* 1984; 26: 992.
  - 29) 斎藤文雄, 松岡芳隆. エタノール接触アレルギー アルコール類, ラノリン誘導体間の交差感作. *皮膚* 1985; 27: 578-584.
  - 30) 東順子. エタノール皮膚障害とエタノールによる20分間密封貼布試験. *皮膚* 1986; 28: 11-16.
  - 31) 磯ノ上正明. 最近経験したエタノール接触アレルギーの3例. *皮膚科紀要* 1989; 84: 493.
  - 32) 磯ノ上正明, 碓野哲, 東馬彦. 市立堺病院における最近5年間の化粧品貼布試験成績のまとめ. *皮膚* 1990; 32: 97-105.
  - 33) 堀晴美. エタノールによる遅発型皮膚反応: 臨床・病理組織・全身検索. *日本皮膚科学会雑誌* 1991; 101: 283.
  - 34) 堀晴美, 神崎保. エタノールによる遅発型皮膚反応. *皮膚* 1991; 33: 271-275.
  - 35) 岡澤ひろみ. エチルアルコールによる接触皮膚炎の1例. *Environmental Dermatology* 1997; 4: 151.
  - 36) 田口りか, 大竹直樹, 三好逸男. エタノールによる即時型及び遅延型アレルギー反応を示した接触皮膚炎. *西日本皮膚科* 1997; 59: 671-674.
  - 37) 井戸敏子, 澤井孝宏, 熊切正信. 消毒用エタノールによる刺激性接触皮膚炎の1例. *Environmental Dermatology* 1998; 5: 99.
  - 38) 岡澤ひろみ. エチルアルコールによる接触皮膚炎の1例. *日本皮膚科学会雑誌* 1998; 108: 161-162.
  - 39) Ido T, Sawai T, Kumakiri M. Irritant dermatitis from ethanol. *Environmental Dermatology* 1999; 6: 166-170.
  - 40) 島田祥子, 福丸聖太, 寺崎健治朗, 瀬戸山充, 神崎保. エタノールでearly phaseとlate phaseのアレルギー反応を示した1例. *西日本皮膚科* 2000; 62: 117-118.
  - 41) 大谷道輝. 検査・診断・治療 Question34 パッチテスト. スキルアップのための皮膚外用剤. 東京: 南山堂, 2005: 124-126.
  - 42) Higuchi S. [Significance of ethanol patch test]. *Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine* 1997; 55 Suppl: 582-7.
  - 43) III. 消毒薬に関するQ&A (8) 消毒薬の副作用、アレルギー. 編集 日本病院薬剤師会. 消毒薬の使用指針. 第三版. 東京: 薬事日報社, 1999: 247-275.