

●症 例

シリコン豊胸術後 50 年を経て縦隔リンパ節炎にて発症した
ヒトアジュバント病の 1 例村松 陽子¹⁾ 杉野 圭史¹⁾ 菊池 直¹⁾ 佐野 剛¹⁾ 磯部 和順¹⁾
高井雄二郎¹⁾ 高木 啓吾²⁾ 渋谷 和俊³⁾ 本間 栄¹⁾

要旨：症例は 73 歳女性。約 50 年前にシリコンによる豊胸術を受けた。以後徐々に両側乳房の皮下に多数の硬結を自覚するようになり、5 年前にシリコンを除去した。今回、健診で胸部単純 X 線上、右肺門リンパ節腫脹を指摘され精査したところ、胸部 CT 上、縦隔・肺門リンパ節の腫脹を認めた。そこで胸腔鏡下縦隔リンパ節生検を施行し、病理組織学的には非乾酪性類上皮細胞肉芽腫と空胞様の異物を貪食する異物型巨細胞が多数認められ、シリコンリンパ節炎と診断した。一般にヒトアジュバント病では、胸部合併症を有する報告は殆どなく、貴重な症例と考え報告した。

キーワード：シリコン、豊胸術、ヒトアジュバント病、縦隔リンパ節炎、サルコイドーシス

Silicone, Mammoplasty, Human adjuvant disease, Mediastinal lymphadenopathy, Sarcoidosis

緒 言

ヒトアジュバント病は、1964 年三好ら¹⁾によって提唱された病態であり、異物を用いた美容外科術後に起こる自己免疫疾患様病態と理解されているが、明確な定義は定められていない。一般に自己抗体の出現など血清学的異常を伴い、多くは強皮症様の臨床症状を呈するが、その症状は多彩である。しかし本症に伴う肺病変の報告例は殆どなく、またその詳細な病理組織像は明らかでない。

今回、シリコン豊胸術後約 50 年を経て、縦隔リンパ節腫脹で発症し、病理学的にシリコン肉芽腫を証明し得、ヒトアジュバント病が疑われた 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：73 歳、女性。

主訴：縦隔リンパ節腫脹。

既往歴：約 50 年前に豊胸術（シリコン注入）を施行。

5 年前にシリコンの部分摘出術を施行。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

¹⁾ 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

²⁾ 同 呼吸器外科

³⁾ 同 病院病理

(受付日平成 20 年 8 月 15 日)

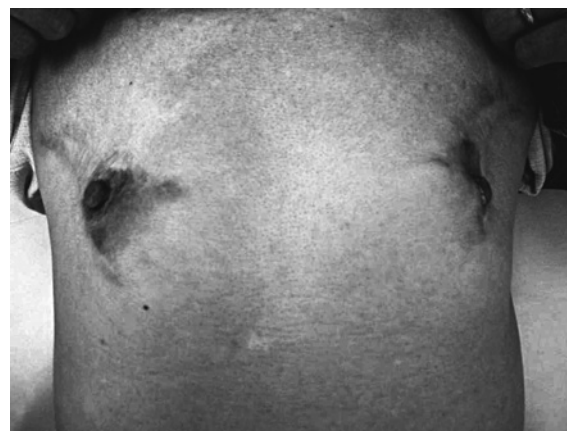


Fig. 1 Macroscopic findings of the chest wall revealed the operation scar with multiple subcutaneous hard nodules.

粉塵暴露歴：なし。

アレルギー歴：なし。

現病歴：平成 17 年 11 月の健診で胸部単純 X 線上、縦隔・肺門リンパ節腫脹を指摘され、近医を受診した。胸部 CT 上、縦隔・肺門リンパ節の腫脹を認めたため、平成 18 年 6 月に精査加療目的で当院紹介入院となった。

入院時身体所見：身長 142cm、体重 41.8kg、体温 36.6°C、血圧 120/60mmHg、脈拍 67/分・整。眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし、表在リンパ節触知せず、両側乳房から腋窩にかけて手術痕を認め、皮下には弾性



Fig. 2 Chest X-ray on admission showed bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy.

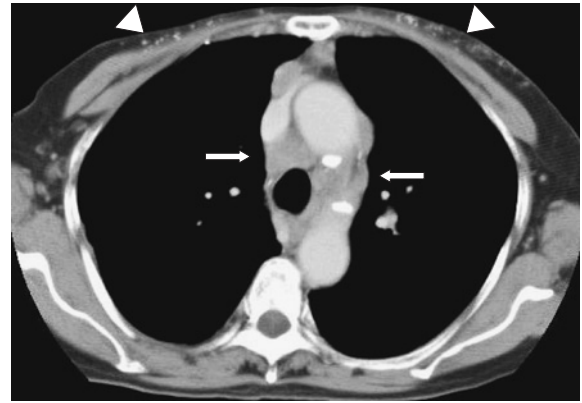


Fig. 3 Chest computed tomography scan on admission showed multiple enlarged mediastinal lymph nodes (arrows) and bilateral multiple subcutaneous small nodules in the chest wall (arrow heads).

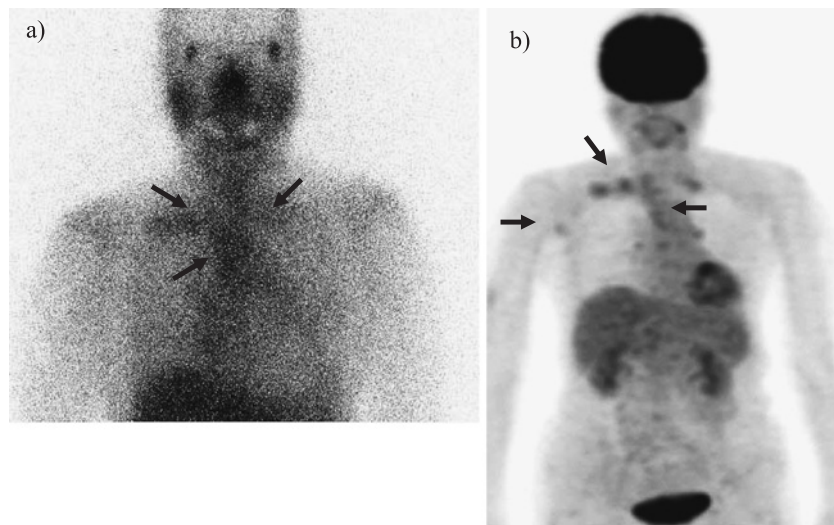


Fig. 4 a) ^{67}Ga -scintigraphy showed increased bilateral uptake in the supraclavicular, mediastinal, and hilar lymph nodes (arrows). b) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) showed increased uptake in the same lesion as ^{67}Ga -scintigraphy (arrows).

硬の小結節を多数触知した (Fig. 1). 呼吸音清, ラ音聴取せず. 腹部平坦かつ軟, 肝脾触知せず. 四肢浮腫なし. ばち指なし. 皮膚, 関節所見は認めず.

検査所見: 入院時血液検査では血沈 35mm/hr と亢進し, sIL-2R 765U/ml, KL-6 538U/ml, リゾチーム 10.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と上昇を認めた. ACE 値は正常範囲内であった. その他, 膠原病関連の自己抗体, ツベルクリン反応は陰性であった.

動脈血ガス分析は, 室内気吸入下で PH 7.42, PaO_2 75.0Torr, PaCO_2 43.6Torr と正常範囲内であった.

喀痰培養では, 一般細菌, 抗酸菌は陰性であった.

画像検査: 胸部単純 X 線 (Fig. 2) および CT (Fig. 3)

では, 両側の上縦隔から肺門にかけてリンパ節腫脹を認めた. また前胸部の皮下組織内には高輝度の粒状病変が多数認められた. またガリウムシンチグラフィーでは, 左右の鎖骨上窩および上縦隔から両側肺門にかけて異常集積を認めた (Fig. 4a). FDG-PET では両側鎖骨下, 右腋窩および気管周囲の縦隔リンパ節に多数の FDG 集積 (SUVmax 1.6~2.9) を認めた (Fig. 4b).

入院後経過: 縦隔, 肺門リンパ節腫大を認めるも, 血液検査および気管支鏡検査では確定診断には至らず PET 所見で悪性疾患が否定できないことより, 胸腔鏡下縦隔リンパ節 (#3) 生検を施行した. 病理組織学的には硝子化を伴う多数の非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫を

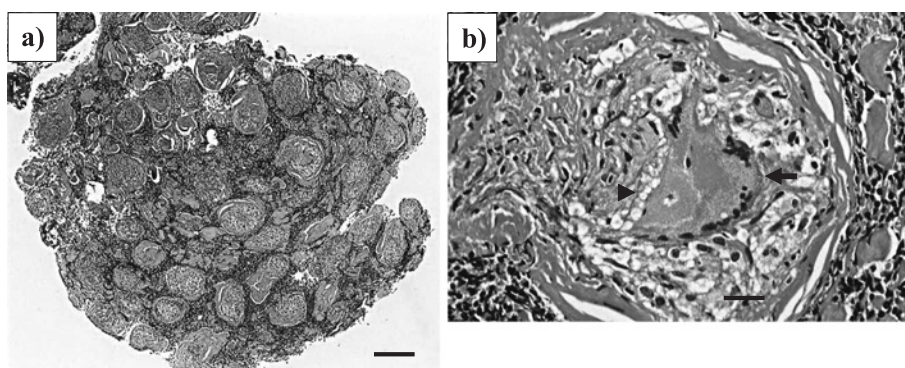


Fig. 5 Microscopic appearance of a biopsied lymph node (#3). a) Multiple hyalinized non-caseating epithelioid cell granulomas. (Hematoxylin-eosin stain) (Scale bar = 250 μ m). b) Multinucleated giant cell (arrow) and foamy macrophages containing some vacuoles (arrow head) (Hematoxylin-eosin stain) (Scale bar = 25 μ m).

Table 1 Reported cases of human adjuvant disease and sarcoidosis with chronic thoracic disorders developed after mammoplasty

Case	Age/Sex	Duration (y)	Symptoms	Chest CT/X-ray	Histology	Therapy	Diagnosis	Reference No.
1 (This case)	73/F	50	None	ML, BHL	FB, NCG	None	AD	
2	51/F	30	DOE, RP	RS, ML	FB, NCG	Steroid	AD	13)
3	38/F	5	Fever, Cough, Myalgia, DOE, RP	BHL, DNS	NCG	Steroid	SD	14)
4	65/F	36	DOE, Cough	RS, BHL, ML	NCG	Steroid	SD	15)
5	54/F	4	Erythema	DNS, ML, BVB	NCG	None	SD	16)

DOE: Dyspnea on exercise, RP: Raynaud's phenomenon, BHL: Bilateral hilar lymphadenopathy, RS: Reticular shadow, ML: Mediastinal lymphadenopathy, DNS: Diffuse nodular shadow, BVB: Bronchovascular bundle thickening, FB: Foreign body, NCG: Noncaseating granuloma, AD: Adjuvant disease, SD: Sarcoidosis

認め、肉芽腫内に泡沫状の細胞質をもつマクロファージが散見され、空胞様の異物を貪食する異物型巨細胞も認められた (Fig. 5a, b).

以上より本症例はシリコンを異物として、縦隔リンパ節炎を発症したヒトアジュバント病が最も疑われた。しかし自覚症状を認めず、全身状態も良好であったため、現在無治療で経過観察中である。

考 察

ヒトアジュバント病とは、異物を用いた美容外科手術 (豊胸術、隆鼻術など) の既往がある患者²⁾。または珪肺症患者³⁾に起こる膠原病様もしくは自己免疫疾患様の病態と理解されている⁴⁾。局所に貯留したシリコン等の異物がマクロファージにより貪食され⁵⁾、局所のリンパ節にてTリンパ球を活性化し、IL-1、IL-6およびTNF- α ⁶⁾などの様々なサイトカインを産生し、自己免疫様の病態を生ずると考えられている。これをアジュバント効果といい、異物がヒトの体内に長期間存在することにより発

症する病態と合わせてヒトアジュバント病と定義されている。熊谷らは⁴⁾、臨床症状により、膠原病様症状を呈する第1群定型的膠原病 (Ia群: 強皮症症状, Ib群: 強皮症症状以外) と第2群非定型的膠原病 (II群: 膠原病様症状を呈するが特定の膠原病の診断基準を満たさない) に分類し、中でも豊胸術に使用された異物の種類により臨床像は異なることも指摘している。一方、世界的には silicone granulomaあるいは silicone lymphadenopathyとしての報告が散見される⁷⁾。Janowskyら⁸⁾によるメタアナリシスでは、シリコンバックインプラントと自己免疫性疾患との間に因果関係は証明されず、いまだ詳細な病態は明らかになっていない。本症例では、特に皮膚・関節所見などを認めず、縦隔および肺門リンパ節腫脹を認めるのみであったが、シリコン注入部位および所属リンパ節のみならず、注入部位から離れた縦隔および肺門リンパ節が累々と腫脹しており、病態としては、シリコンの直接作用およびアジュバント効果による影響も存在すると推測された。

一方で豊胸術後の胸部合併症の報告を検索すると、豊胸術後数日から数カ月で起こる急性期と、数年から数十年経過してから起こる慢性期の合併症に大きく分類される。急性期合併症は、異物材料が直接血中へ流入したことによる肺梗塞⁹⁾、急性間質性肺炎¹⁰⁾¹¹⁾やARDS¹²⁾などの報告例が比較的多くみられる。しかし慢性期合併症としては、慢性間質性肺炎が1例¹³⁾、サルコイドーシスが3例^{14)~16)}の計4例が報告されているのみであった (Table 1)。本症例を含む5例の臨床症状としては、咳嗽が2例、労作時呼吸困難が3例、Raynaud 症状が2例、多発性紅斑が1例、筋肉痛が1例で、本症例は自覚症状を認めなかった。胸部画像所見では、網状影が2例、びまん性粒状影が1例、気管支血管束肥厚が1例、その他、全例に縦隔あるいは肺門リンパ節腫大が認められた。病理組織学的には、非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫に加え、異物の存在の有無でサルコイドーシスとヒトアジュバント病の鑑別がされている。ヒトアジュバント病の報告例では、まず注入部位にはその周囲にリンパ球の浸潤、線維芽細胞の増生を伴う異物肉芽腫を認め、泡沫細胞や異物を貪食した多核巨細胞が出現し、特にシリコンの場合には、所属リンパ節の被膜下に多数の空胞がみられ、内部に少量の無定型透明物質が認められている。肉芽腫の存在部位、病理組織像などはサルコイドーシスと、ヒトアジュバント病共に類似する点が多く、鑑別診断には異物の存在と異物を貪食した細胞の存在が重要となる。本症例では、血清リゾチーム値の上昇やツベルクリン反応の陰転化、Ga シンチグラフィーにおける著明な集積所見を認めたことよりサルコイドーシスを鑑別疾患に挙げていたが、病理組織学的所見で異物の存在が認められたため、シリコン肉芽腫性リンパ節炎にて発症したヒトアジュバント病が最も疑われた。

また宮田ら¹³⁾は、シリコン豊胸術30年後に、overlap 症候群と間質性肺炎を発症した症例を報告している。本症例では、血清学的にKL-6 値およびs-IL2R 値の軽度上昇を認めたが、咳嗽など呼吸器症状はなく、胸部CT上も明らかな間質性肺炎の所見を認めなかった。したがって、今後の臨床症状の出現や、胸部画像所見の経時的変化に注意していく必要があると考えられた。

胸部合併症に対する治療としては、原因となる異物の除去が最も合理的であるが、自己免疫性疾患の一つであり、臨床症状を有する進行症例では、ステロイドによる治療も選択される。

本症例のように豊胸術の既往を有し、原因不明の縦隔リンパ節腫大を認めた場合は、稀ではあるがヒトアジュバント病も考慮すべき疾患と考えられた。また临床上、サルコイドーシスとの鑑別が問題となるため、確定診断には積極的に胸腔鏡あるいは縦隔鏡下にリンパ節生検を

行うことが重要である。

本症例は第172回日本呼吸器学会関東地方会で報告した。

文 献

- 1) 三好和夫, 宮岡輝夫, 小林泰雄, 他. 人体における Adjuvant 加遷延感作を思わせる高 γ グロブリン血症. 日本医事新報 1964;2122:9-14.
- 2) 熊谷安夫. ヒトアジュバント病の臨床的意義. 臨床免疫 1989;21:726-737.
- 3) Parks CG, Conrad K, Cooper GS. Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease. Environ Health Perspect 1999;107 (Suppl 5):793-802.
- 4) Kumagai Y, Shiokawa Y, Medsger TA, et al. Clinical spectrum of connective tissue disease after cosmetic surgery: Observations on eighteen patients and a review of the Japanese literature. Arthritis Rheum 1984;27:1-12.
- 5) Press RI, Peeble CL, Kumagai Y, et al. Antinuclear autoantibodies in woman with silicone breast implants. Lancet 1992;340:1304-1307.
- 6) Lappe MA. Silicone-reactive disorder: a new autoimmune disease caused by immunostimulation and superantigen. Medical Hypotheses 1993;41:348-352.
- 7) Travis WD, Baloah K, Abraham JL. Silicone granulomas: report of three cases and review of the literature. Hum Pathol 1985;16:19-27.
- 8) Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. N Engl J Med 2000;342:781-789.
- 9) Schmid A, Tzur A, Leshko L, et al. Silicone embolism syndrome-a case report, review of the literature, and comparison with fat embolism syndrome. Chest 2005;127:2276-2281.
- 10) Lai YF, Chao TY, Wong SL. Acute pneumonitis after subcutaneous injections of silicone for augmentation mammoplasty. Chest 1994;106:1152-1155.
- 11) Chastre J, Brun P, Soler P, et al. Acute and latent pneumonitis after subcutaneous injection of silicone in transsexual men. Am Rev Respir Dis 1987;135:236-240.
- 12) Pastor E, Andreu AL, Chiner E. Acute pneumonitis and adult respiratory distress syndrome after subcutaneous injection of liquid silicone. Arch Bronconeumol 2005;41:702-703.
- 13) 宮田靖志, 岡野 良, 倉富雄四郎. シリコン豊胸術後30年を経て発症した間質性肺炎合併ヒト・アジュバント病の1例. 日胸疾会誌 1997;35:1093-

1098. 症し特異な肺野病変を呈したサルコイドーシスの1例. 日サ会誌 2004;24:49—54.
- 14) Teuber SS, Howell LP, Yoshida SH, et al. Remission of sarcoidosis following removal of silicone gel breast implants. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105:404—407.
- 15) 倉持 仁, 白井 裕, 大場岳彦, 他. 豊胸術後に発
- 16) Chang KC, Chan KT, Chong LY, et al. Cutaneous and pulmonary sarcoidosis in a Hong Kong chinese woman with silicone breast prostheses. *Respirology* 2003;8:379—382.

Abstract

Human adjuvant disease which developed after silicone augmentation mammoplasty

Yoko Muramatsu¹⁾, Keishi Sugino¹⁾, Naoshi Kikuchi¹⁾, Go Sano¹⁾, Kazutoshi Isobe¹⁾,
Yujiro Takai¹⁾, Keigo Takagi²⁾, Kazutoshi Shibuya³⁾ and Sakae Homma¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine

²⁾Department of Thoracic Surgery

³⁾Department of Pathology, Toho University School of Medicine

A 73-year-old woman was admitted to our hospital to evaluate mediastinal lymphadenopathy found on a chest CT scan. She had undergone mammoplasty with silicone augmentation 50 years previously and had the implants removed 5 years previously. Biopsied specimens of a mediastinal lymph node under video-assisted thoracic surgery (VATS) revealed multiple hyalinized non-caseating epithelioid cell granulomas and multinucleated giant cells and foamy macrophages containing some vacuoles. According to these clinicopathological findings, we diagnosed human adjuvant disease which developed after mammoplasty with silicone augmentation. In cases of mammoplasty, we should pay attention to the complication of chronic thoracic disorder as a human adjuvant disease.