

症例から学ぶ

多彩な膠原病類似症状を呈したヒトアジュバント病

鈴木かやの¹ 青木見佳子¹ 竹崎伸一郎¹ 青木 律²
百束 比古² 宮澤 七郎³ 川名 誠司¹

¹ 日本医科大学皮膚科学教室

² 日本医科大学形成外科学教室

³ 北里大学電子顕微鏡センター

A Case of Human Adjuvant ̢ Disease with Various Symptoms Simulating Collagen Diseases

Kayano Suzuki¹, Mikako Aoki¹, Shinichirou Takezaki¹, Ritu Aoki²,
Hiko Hyakusoku², Shichirou Miyazawa³ and Seiji Kawana¹

¹Department of Dermatology, Nippon Medical School

²Department of Plastic Surgery, Nippon Medical School

³Electron Microscopy Center, Kitazato University

緒 言

ヒトアジュバント病は、通常美容目的に使用されたパラフィンやシリコンなどの異物が体内に長期存在することにより膠原病類似の病態を呈する疾患である^{1,2}。一般に、自己抗体の出現などの血清学的異常を伴い、強皮症様の臨床症状を呈することが多いが、その臨床症状は多彩であり、しばしば真の膠原病/膠原病類縁疾患との鑑別に苦慮する。また、疾患の性質上、問診で異物注入の既往が聞き出せず、診断が困難である場合もある。さらに近年では、医療技術の発展に伴い、美容目的のみならず、シリコン製チューブ使用の透析患者や³、眼窩内に挿入したシリコンロッド⁴等による、形をかえたアジュバント病が報告されている。

我々は、丰胸目的にシリコンの直接注入を行った約30年後に、乳癌検診のマンモグラフィーを契機として、全身にシリコンが散布され、皮膚筋炎、シェーグレン症候群様の多彩な膠原病類似症状と、顔面播種状粟粒性狼瘡(Lupus miliaris disseminatus faciei; 以下LMDFと略す)様の皮膚症状を呈した1例を経験した。

症 例

56歳、女性。既往歴、家族歴に特記すべきことは

ない。1カ月前より顔面、上肢に紅斑が出現し、ステロイド剤外用にて改善せず両眼瞼の腫脹が増悪したため、精査目的に当科を紹介された。

初診時両眼瞼周囲に境界不明瞭な浮腫性紅斑を認め、両上肢にも同様の紅斑が散在していた。皮疹から皮膚筋炎を疑ったが、筋力低下などの自覚症状はなく、筋原性酵素を含めた一般検査にて異常を認めなかった。抗核抗体、抗DNA抗体、抗Jo-1抗体、抗SS-A、SS-B抗体などの自己抗体もすべて陰性であった。

下眼瞼部より皮膚生検を施行したところ、表皮は軽度萎縮し、真皮上層の膠原線維間の浮腫およびムチンの沈着と、真皮中層に組織球を混じる小円型細胞浸潤を認めた。組織学的な湿疹反応はみられなかった。確定的ではないものの、皮膚筋炎として検索を進めた。筋電図では、上肢に軽度の筋原性変化と下肢には神経原性変化を認めた。

さらに約2週間後、涙液分泌の低下(Silmar test 右1mm 左0mm)と口腔内の乾燥症状が出現した。また顔面の発汗の低下を自覚していた。皮疹はさらに増悪し、下肢にも拡大した(図1)。上肢に軽度浸潤を触れる環状の紅斑が出現したため、シェーグレン症候群、オーバーラップ症候群を疑い、右上肢より皮膚生検を施行したところ、病理組織学的に、真皮中・下層、とくに汗腺周囲に組織球、リンパ球からなる肉芽腫性炎症を認めた(図2)。深在性真菌症を疑い、PAS・

Correspondence to Kayano Suzuki, Department of Dermatology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: kayano@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)



図1 初診約1カ月後の臨床像。顔面，上肢の浮腫性紅斑は増悪し，下肢にも拡大。涙液，唾液分泌の低下，および顔面の発汗の低下を伴っていた。

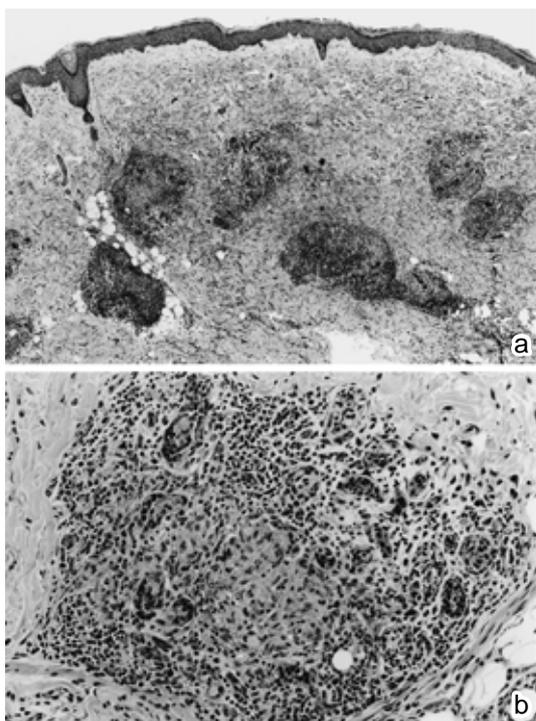


図2 右上肢の生検組織像。真皮中層の付属器，特に汗腺の周囲に類上皮細胞性肉芽腫の形成を認めた。

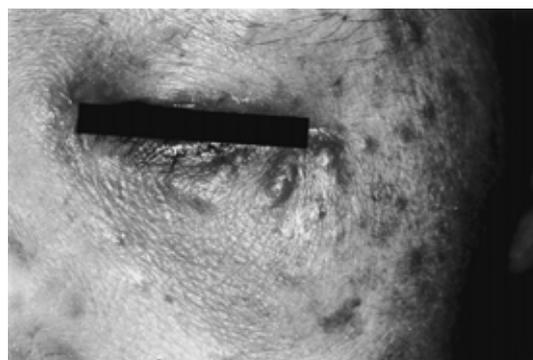


図3 下眼瞼に生じた，顔面播種状粟粒性狼瘡(LMDF)様の紅色小結節。

GROCCOTT 染色を行ったが陰性であった。その後，四肢の紅斑は，約2週間で消退したが，顔面に新たにLMDF様の紅色小結節が多発したため(図3)，精査目的で2月16日に皮膚科入院となった。顔面の小結節より再度生検したところ，真皮中・下層の，特に汗腺・毛包などの付属器周囲性に，類上皮細胞性肉芽腫

の形成を認めた。結核，非定型抗酸菌，癩菌は，PCR法，培養とも陰性であった。ツベルクリン反応は陰性であった。

サルコイドーシスを疑って胸部CTを施行したところ，両側乳房内に石灰化を伴った異物像と，両側腋窩リンパ節の腫脹を認めた(図4a)。患者に確認すると30年前に豊胸目的にシリコンの直接注入を受けた既往が明らかになった。3-DCTでは，乳房内の異物は腋窩にまで流れており，リンパ節の腫脹も認められた(図4b)。あらためて胸部の診察を行ったところ，両側乳房は不自然に硬化し，右乳房に一部自潰した紅色結節を認めた(図5)。これは1年前の乳癌検診で行ったマンモグラフィー後に生じたものとのことであった。

この時点で，ヒトアジュバント病を疑ったが，サル

コイドーシス様の類上皮細胞性肉芽腫の報告は稀であることと、発熱などの全身症状もなく、血沈の亢進や自己抗体を認めないことから、診断を確定できなかった。

しかし、乳房部の結節が一部自潰し、炎症が高度であることと、異物注入後の発癌の可能性を考慮し、乳

房異物全摘術およびリンパ節隔清術を施行した。術中の所見では、異物は腋窩まで拡大し、周囲の組織内にも浸潤していた。同時に胸骨部より骨髄穿刺を施行した。組織学的に、所属リンパ節および骨髄にも、シリコンが存在したと思われる類円形の空隙を多数認めた。

顔面の LMDF 様の小結節組織の電子顕微鏡的検索では、マクロファージおよび周辺の組織内に無構造物質が確認され、金属微量分析にて Si が検出された(図6)。

治療および経過

手術の翌日より顔面の浮腫性紅斑は著明に改善したが、LMDF 様の小結節は残存した。塩酸ミノサイクリン 100 mg/day の内服を行ったところ、約1カ月で小結節は消退傾向を示した。内服を継続したところ、術後1年の現在、皮疹はほぼ消退し、前額部にも発汗がみられるようになった。

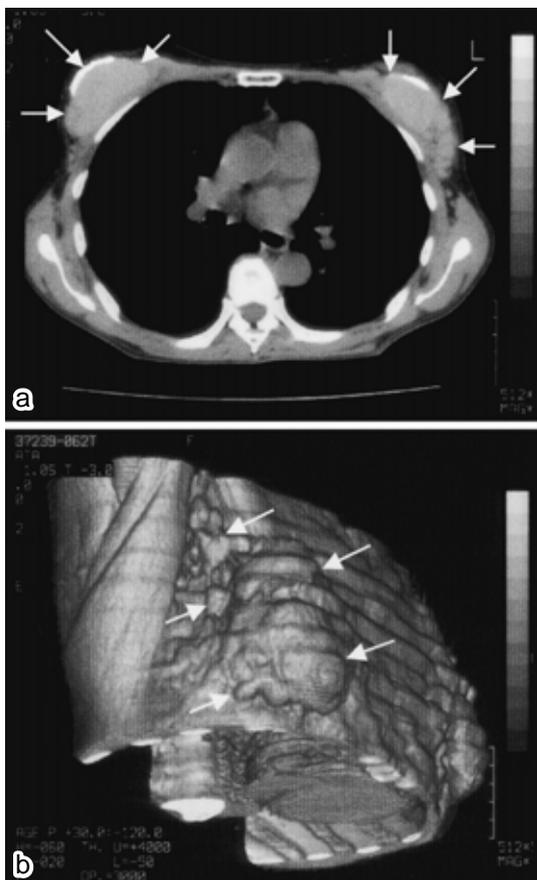


図4 画像所見。矢印は注入された異物および腫大したリンパ節を示す。



図5 胸部の臨床像。両側乳房は不自然に硬化し、右乳房に一部自潰した紅色結節を認めた。

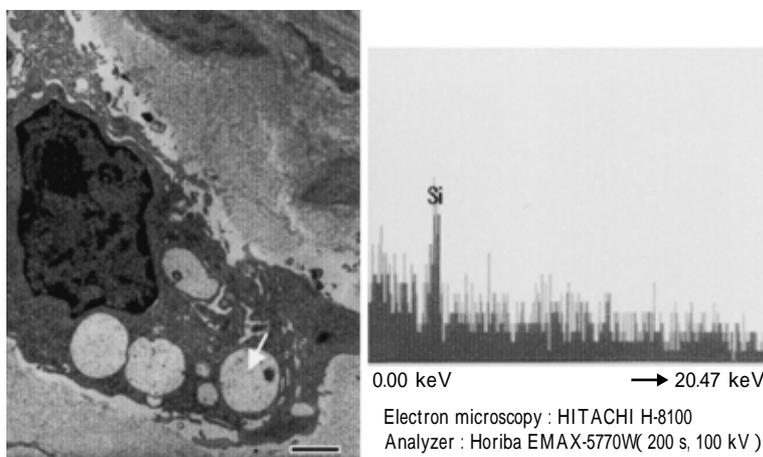


図6 顔面の小結節の電子顕微鏡所見では、マクロファージおよび周辺の組織内に無構造物質が確認され、金属微量分析にて Si が検出された (Bar = 1 μm)。

ヒトアジュバント病

ヒトアジュバント病の明確な定義は定められていないが、その特徴として以下の6つがあげられる⁵。

1. 乳房形成術後に自己免疫疾患様症状が生じる。
2. アジュバント効果のあるパラフィン、シリコンなどの体内注入の既往がある。
3. 異物肉芽腫が注入部位および所属リンパ節に認められる。
4. 血清学的異常を伴う。
5. 感染や悪性腫瘍が否定できる。
6. 異物除去によって症状が改善する。

ヒトアジュバント病は、一般に自己抗体の出現などの血清学的異常を伴い、強皮症様の症状を呈することが多いが、その他にMCTD、関節リウマチ、SLEなど、様々の臨床症状を伴うことがある。本症は全身性強皮症、MCTD、関節リウマチ、SLE、多発性筋炎/皮膚筋炎等の、既知の定型的な膠原病の臨床像を呈する定型的アジュバント病と、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非定型的アジュバント病の2つに大きく分類される⁶。

戦後、我国では、美容目的でシリコンやパラフィンのほかにも、オルガノーゲン[®]などと称する成分不明の製品の直接注入が多数行われたようである。しかし、このような美容手術を受けた患者の実数ははっきりしない。その後開発されたシリコンバッグは、直接注入よりも危険率が少ないが、内容の漏出やバッグの破損により、注入法と同様の症状を引き起こすことが知られている。加えて、発癌のおそれも完全に否定されておらず、米国では1992年にその製造が中止された。それにともない、わが国の輸入量も減少し、シリコンバッグの埋入を受ける患者も減少している。しかし、ヒトアジュバント病の多くは、注入後数十年を経て発症するため、今後とも新たな患者の発症や、さらに形を変えた、非定型的なヒトアジュバント病の発症が予測される。したがって、膠原病類似であるが、既存の疾患概念で説明のつきにくい症例を見た場合、本疾患の可能性を考慮する必要がある。

自験例については、皮膚筋炎、シェーグレン症候群様の多彩な膠原病類似症状を呈したが、強皮症様の臨床症状を認めなかった。また、自己抗体の出現や、貧血、高ガンマグロブリン血症といった血清学的異常も伴わなかった。しかし、異物摘出後に諸症状が改善したことからヒトアジュバント病と診断した。

患者は20代のころ、両側乳房にシリコン様物質の

注入を受けた。その約30年後に、乳癌検診で行ったマンモグラフィーで強く乳房を圧迫されたことを契機として、内容物が周辺組織へ押し出され、血行性あるいはリンパ行性に全身に運ばれて、皮膚筋炎やLMDF様の皮膚症状を呈したと考えた。顔面に生じた小結節は、臨床的にも組織学的にもLMDFに合致したが、電顕的に同部位よりSiが検出されたこと、異物除去後は新生もなく次第に消退したことから注入したシリコンによる異物肉芽腫と考えられ、LMDFを否定した。ヒトアジュバント病において、異物注入部位からはなれた場所に類上皮細胞性肉芽腫をきたす症例は稀で、今までに2例のみ報告されている^{7,8}。また細分化された異物は、同様に汗腺や唾液腺などの外分泌腺に運ばれ、そこに蓄積した結果、シェーグレン症候群類似の病態を形成したものと推測した。

自験例の病態として、アジュバント効果というより、散布されたシリコンの直接作用によるものが主体であると考えられ、現時点ではシリコン肉芽腫という診断も可能である⁹。

なお本症例は、組織学的に所属リンパ節および骨髄にも、シリコンが存在したと思われる類円形の空隙を多数認めた。同定は行ない得なかったものの、過去の死亡例の剖検所見に合致するものであり¹⁰、これら全身に散布されたシリコンはいまだ体内に残存している可能性が高く、今後とも注意深い経過観察が必要である。

診断のポイント：ヒトアジュバント病は、注入後数十年を経て発症し、定型的な膠原病様症状を呈さない場合もある。膠原病類似の、既存の疾患概念で説明のつきにくい症例を見た場合、本疾患の可能性を考慮する必要がある。

文 献

1. 三好和夫, 宮岡輝男, 小林泰雄, 板倉利達, 西條一夫, 東原正幸, 大野文俊: 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 乳房形成術の後にみられた障害. 日医新報 1964; 2122: 9-14.
2. 三好和夫: ヒトアジュバント病. 日美容会誌 1991; 13: 10-19.
3. Leong A, Disney A, Gove DW: Refractive particles in liver of haemodialysis patients. Lancet 1981; 1: 889-890.
4. 藤本 学, 佐藤信一, 竹原和彦, 五十嵐敦之, 島田眞路: シリコンロッドを用いた眼科手術後に発症した汎発性強皮症. 皮膚臨床 1994; 36: 43-46.
5. Kumagai Y, Abe C and Shiokawa Y: Scleroderma after cosmetic surgery. Arthritis Rheum 1979; 22: 532-537.

6. Kumagai Y, Shiokawa Y, Medsger TA Jr and Rodnan GP: Clinical spectrum of connective tissue disease after cosmetic surgery. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 1-12.
7. Meyer DR, Bui HX, Carlson JA, Ratliff CD, Guevarra MC, Delosario A.D, Ross J.S and Mihm Jr. M: Silicone granulomas and dermatomyositis-like changes associated with chronic eyelid edema after silicone breast implant. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive surgery* 1998; 14: 182-187.
8. Senet P, Bachlez H, Ollivaud L, Vignon-Pennamen D and Dubertret L: Minocycline for the treatment of cutaneous silicone granulomas. *Brit J Dermatol* 1999; 140: 985-987.
9. Travis WD, Balogh K and Jerrold LA: Silicone granulomas: Report of three cases and review of the literature. *Human pathology* 1985; 16: 19-27.
10. 文入正敏, 久保田昭男, 小林明子: 豊胸術後後遺症 特に異物注入による全身変化について *外科* 1974; 1371-1375.

(受付: 2002年1月29日)

(受理: 2002年12月18日)

トピックス・用語解説

仮想大学 (Virtual University: VU)

ITによる「仮想大学」という考え方は、もはや新鮮味は無いであろう。

仮想大学は、従来の通信教育の機能である教育機会の拡大を主とする側面と、従来のメディア表現できなかった情報を仮想現実により理解を深める事を主とする側面がある。

この数年のプロードバンド高速インターネットの普及は新たな期待を生み出している。現在の通信技術は、大学で一般的に用いられている講義資料程度であれば十分インターネットでの配布が可能であり「何時でも何処でも」学習が可能な環境が容易に実現できるレベルとなっている。

また、従来、「通信教育」の受講は学習意欲の維持が大問題であった。しかしインターネットで普及し、決して最新の技術では無い、掲示板、チャット、メール等は、参加する学生、教員間での相互交流的な環境を容易に実現でき、孤独になりがちな受講者を励まし、学習の動機付けを強化する事ができる。参加型の「仮想大学」は現実的となっている。

(情報科学センター 伊藤高司)