

ギラン・バレー症候群様に発症したヒトアジュバント病の1例

竹ノ内晃之¹⁾ 細井 泰志^{1)*} 渡邊 一樹¹⁾
高嶋 浩嗣¹⁾ 武内 智康^{1,2)} 宮嶋 裕明¹⁾

要旨：症例は69歳女性。50年前、美容目的で両側乳房にシリコンインプラントを注入した。入院16日前から両下肢の異常感覚と筋力低下を自覚し、その後両上肢の異常感覚と筋力低下、複視、右顔面神経麻痺が出現し当科に入院した。末梢神経伝導検査で、遠位潜時延長、運動・感覚神経伝導速度低下を認めた。ギラン・バレー症候群（Guillain-Barré syndrome; GBS）を疑い免疫グロブリン大量静注療法を行ったが改善せず、ヒトアジュバント病を考え、両側乳房の異物除去術を行った。術後、徐々に神経症状は改善し、GBS様の急性経過で発症したヒトアジュバント病と診断した。シリコンやパラフィンといったアジュバント活性を持つ体内異物のある患者が神経症状を呈した際、ヒトアジュバント病を鑑別に挙げる必要がある。

（臨床神経 2020;60:358-361）

Key words：ヒトアジュバント病、ギラン・バレー症候群、サルコイドーシス

はじめに

アジュバントは、ある抗原と共に投与されたとき、その抗原に対する免疫原性を高める効果（アジュバント効果）を持つ物質である。1964年、三好らは豊胸術後の合併症にアジュバント効果を見出した症例をアジュバント病と報告した¹⁾。ヒトアジュバント病は、全身性エリテマトーデスや全身性強皮症、関節リウマチなど自己免疫疾患の症状を呈するのが一般的である²⁾。ヒトアジュバント病によりサルコイドーシス様症状を呈した報告³⁾と、マウスに対してアクネ菌の recombinant trigger-factor protein を freund の完全アジュバントとともに投与することでマウス肺にサルコイドーシス様の肉芽腫を形成した報告からアジュバントとサルコイドーシスの関連が示唆されている⁴⁾。今回、シリコンインプラント注入の50年後に、ギラン・バレー症候群（Guillain-Barré syndrome; GBS）に類似した急性経過の神経症状を呈し、体内異物除去術により改善した症例を経験したので報告する。

症 例

69歳、女性

主訴：四肢麻痺、構音障害

既往歴：2型糖尿病、慢性腎不全、洞不全症候群。

家族歴：類症なし。

生活歴：喫煙なし、飲酒なし。

現病歴：1968年、美容目的で両側乳房にシリコンインプラント注入を行った。上気道炎症状や消化器症状の先行なく、2018年某日に両下肢のビリビリとした異常感覚と筋力低下が出現した。発症4日後、構音障害を自覚し、両上肢にも同様の異常感覚と筋力低下が出現し、徐々に増悪したため、発症16日後当科に入院した。

入院時現症：身長153cm、体重48kg、体温36.7℃、血圧160/94mmHg、脈拍86bpm・整、SpO₂96%（室内気）で、一般身体所見には特記事項はなし。

神経学的所見では、意識清明、右眼球の内転制限、右末梢性顔面神経麻痺、左右対称性にMMT4の四肢筋力低下を認めた。体幹と四肢に異常感覚があったが、表在覚鈍麻はなかった。振動覚は両下肢で重度に低下していた。四肢腱反射は減弱～消失しており、病的反射を認めなかった。

検査所見：血算に異常なく、ACE（angiotensin converting enzyme）14.8U/l、血清Ca8.8mg/dl（補正值で9.4mg/dl）、尿中Ca1.0mg/dlと基準値内であったが、リゾチーム21.7μg/ml（基準値<10.2）、sIL2R（soluble interleukin-2 receptor）775U/ml（基準値：127～582U/ml）と高値であった。抗核抗体、抗好中球ペルオキシダーゼ抗体は陰性で、気管支肺胞洗浄液中のCD4/CD8比は1.62と基準値内であった。髄液細胞数の増多はなく、蛋白は77mg/dlと軽度増加、IgG index 0.68と基準値内であった。頭部MRIは異常なし。胸部CTで肺野の異

*Corresponding author: 浜松医科大学内科学第一〔〒433-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1〕

¹⁾ 浜松医科大学内科学第一

²⁾ 浜松医科大学学生体機能イメージング研究室

（Received September 5, 2019; Accepted January 13, 2020; Published online in J-STAGE on April 18, 2020）

doi: 10.5692/clinicalneurology-001364

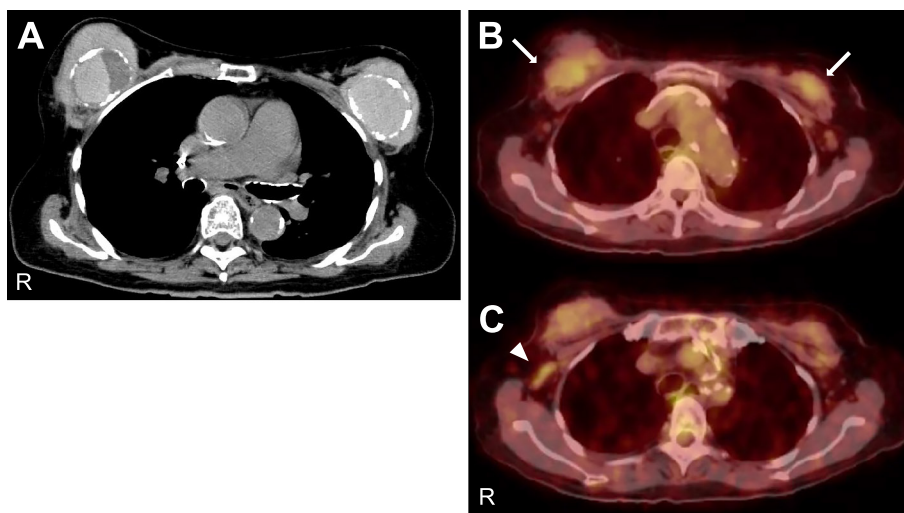


Fig. 1 Chest CT and FDG (^{18}F -fluorodeoxyglucose)-PET (positron emission tomography) images. Chest CT showed silicone implants encapsulated by calcification and soft tissue proliferation on both sides of the breasts (A). FDG-PET showed increased uptake in the soft tissue around the silicone implants (B, arrows) and the right axillary lymph node (C, arrowhead).

常影や肺門リンパ節の腫大はなかったが、両側乳房異物の周囲に石灰化と軟部組織の増生を認めた (Fig. 1A)。FDG (^{18}F -fluorodeoxyglucose)-PET (positron emission tomography) では、両側乳房異物の周囲と右腋窩リンパ節に集積を認めた (Fig. 1B, C)。末梢神経伝導検査では正中神経、脛骨神経、腓骨神経の CMAP 振幅の低下と遠位潜時の延長を、正中神経、尺骨神経の感覚神経伝導速度の低下を認め、腓腹神経は導出不能であった。ツベルクリン反応は陰性であった。治療前血清中の抗糖脂質抗体のうち、抗 GM1 IgM 抗体、抗 GM3 IgG 抗体、抗 GalNAc-GD1a IgM 抗体、抗 GalNAc-GD1a IgG 抗体が陽性であった。

入院後経過：急性に悪化した四肢筋力低下、感覚障害、脳神経麻痺を呈し、電気生理学的所見と合わせ GBS を疑い、発症 20 日後より免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) を施行したが改善はなかった。FDG-PET における乳房異物周囲の FDG 集積からヒトアジュバント病や異物による発がんを疑い、発症 52 日後、書面での同意を得た上、異物除去と生検目的に両側乳房切除及び右腋窩リンパ節生検を施行した。切除した乳房異物は周囲が石灰化し内部に血腫を認めた。病理組織学的には乳房異物周囲の石灰化と炎症細胞浸潤、内部にシリコンの空胞を伴った異物肉芽腫を認めた。右腋窩リンパ節では乳房同様の異物肉芽腫のほか、非乾酪壊死性肉芽腫、シリコン貪食像を伴ったマクロファージの集簇を認めた (Fig. 2)。乳房切除後、複視、右末梢性顔面神経麻痺、四肢筋力低下、感覚障害は徐々に改善し、発症 77 日後にリハビリテーションのため転院した。

考 察

ヒトアジュバント病は、パラフィンやシリコンなどアジュバント活性を持ちうる異物が多量に、かつ長期間体内に存在する患者に、異物を貪食したマクロファージが T リンパ球を活性化し、IL-1、IL-6、TNF- α などのサイトカインを介して⁵⁾ 膠原病ないし自己免疫疾患に類似した症状や自己抗体を生じ、病理組織学的検索により、異物の周囲や付属リンパ節に異物肉芽腫を認めることが特徴であり、本例のように異物を除去することにより、症状が軽快することがある⁶⁾。本例で摘出された異物内に血腫を認めたことは異物が破裂したことを示しており、異物の破裂によりアジュバント病の発症が促進された可能性がある⁷⁾。

本例は、リゾチーム、sIL2R の上昇を認め、ツベルクリン反応が陰転化し、病理組織学的に異物周囲と付属リンパ節にサルコイドーシス様の肉芽腫を検出したことから、GBS 様に急性発症したアジュバント病はサルコイドニューロパチー様の病態であると考えられる。また、本例同様に乳房への異物挿入から長期間経過後に皮膚と肺のサルコイドーシスを呈した例や⁸⁾、神経サルコイドーシスによる多発脳神経麻痺を発症した例もあり⁹⁾、一部のサルコイドーシス症例における病態形成へのアジュバントの関与が示唆されている。

今回、当初 GBS の可能性を考え、発症 20 日後より IVIg を施行したが、乳房摘出を行う発症 52 日後まで麻痺の悪化を認め、発症 58 日後以降に軽快した経過と、病理組織学的所見を合わせ、ヒトアジュバント病と診断した。ヒトアジュバント病では 20~32% の症例で筋力低下、振動覚低下、痛覚鈍麻、顔面麻痺¹⁰⁾ などの神経症状を呈し、末梢神経の脱髄性病変が主体であり¹¹⁾、本例の電気生理学的所見と合致する。

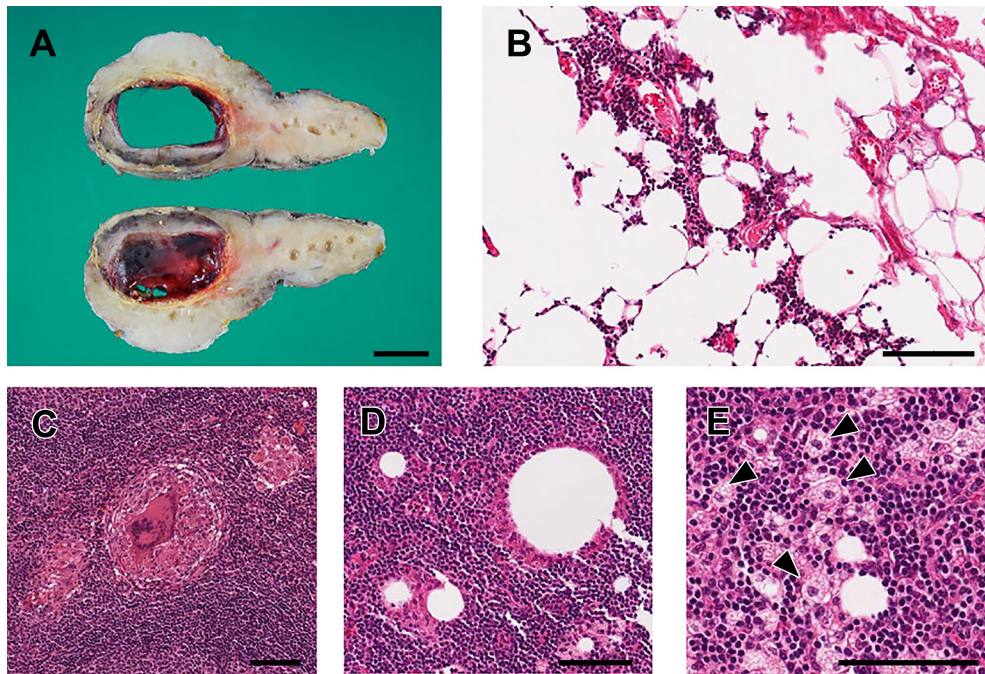


Fig. 2 Macroscopic and pathological findings.

Macroscopic specimen of the right breast showed cystic lesion containing hematoma surrounded by calcification (A). Bar = 20 mm. Histopathological study of the breast revealed silicone vacuoles and infiltration of the inflammation cells around the vacuoles (B). In the right axillary lymph node, non-caseating epithelioid cell granulomas (C), foreign body granulomas around the silicon vacuoles (D) and macrophages phagocytosing silicone (E; arrows) were observed. Hematoxylin and eosin staining. Bar = 100 μ m.

Siliconosis, Gulf war syndrome, macrophagic myofasciitis syndrome, post-vaccination phenomena といったアジュバントへの暴露に関連した免疫疾患を包括した病態である *auto-immune/inflammatory syndrome induced by adjuvants*¹²⁾ ではアルミニウム化合物をアジュバントとした HPV ワクチンの接種による GBS 様の発症や¹³⁾、抗ガングリオシド抗体陽性 GBS 様発症が報告されている¹⁴⁾。一方、GBS 様に発症するサルコイドーシスは稀であるが¹⁵⁾、このような症例でごく稀に抗糖脂質抗体が検出されることがある¹⁶⁾。ヒトアジュバント病では反応性に自己抗体が陽性となり、本例で検出された抗糖脂質抗体は同様の機序で惹起された可能性がある。

ヒトアジュバント病は体内異物の除去により改善が期待できるため、体内異物を有する患者が神経症状を呈した場合に本症の可能性を考え、異物除去を考慮する必要がある。

本報告の要旨は、第 153 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：抗糖脂質抗体を測定していただきました近畿大学神経内科楠進先生に深謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 三好和夫, 宮岡輝夫, 小林泰雄ら. 人体におけるアジュバント加遷延感作を思わせる高ガンマグロブリン血症-乳房形成術後に見られた障碍. 日本医事新報 1964;2122:9-14.2.
- 2) Walsh FW, Solomon DA, Espinoza LR, et al. Human adjuvant disease. A new cause of chylous effusions. Arch Intern Med 1989;149:1194-1196.
- 3) Chang KC, Chan KT, Chong LY, et al. Cutaneous and pulmonary sarcoidosis in a Hong Kong Chinese woman with silicone breast prostheses. Respiriology 2003;8:379-382.
- 4) Minami J, Eishi Y, Ishige Y, et al. Pulmonary granulomas caused experimentally in mice by a recombinant triggerfactor protein of *Propionibacterium acnes*. J Med Dent Sci 2003;50:265-274.
- 5) Lappe MA. Silicone-reactive disorder: a new autoimmune disease caused by immunostimulation and superantigen. Medical Hypotheses 1993;41:348-352.
- 6) Kumagai Y, Abe C, Shiokawa Y. Scleroderma after cosmetic surgery: four cases of human adjuvant disease. Arthritis Rheum 1979;22:532-537.
- 7) Press RI, Peeble CL, Kumagai Y, et al. Antinuclear auto-antibodies in woman with silicone breast implants. Lancet 1992;340:1304-1307.
- 8) 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.
- 9) Yoshida T, Tanaka M, Okamoto K, et al. Neurosarcoidosis following augmentation mammoplasty with silicone. *Neurol Res* 1996;18:319-320.
 - 10) Shoaib BO, Patten BM, Calkins DS, et al. Adjuvant breast disease: an evaluation of 100 symptomatic women with breast implants or silicone fluid injections. *Keio J Med* 1994;43:79-87.
 - 11) Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, et al. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol Res* 2017;65:120-128.
 - 12) Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA'-autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011;36:4-8.
 - 13) Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Gil-Aliberas N, et al. Auto-immune/inflammatory syndrome induced by adjuvants—ASIA—related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. *Immunol Res* 2018;66:120-140.
 - 14) Watad A, David P, Brown S, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants and thyroid autoimmunity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;7:150.
 - 15) Fahoum F, Drory VE, Issakov J, et al. neurosarcoidosis presenting as Guillain-Barré-like syndrome. A case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009;11:35-43.
 - 16) Chatani H, Tanaka M, Nagata T, et al. Guillain-Barré syndrome-like-onset neurosarcoidosis positive for immunoglobulin G anti-N-acetylgalactosaminyl-GD1a antibody. *J Clin Neurosci* 2014; 21:170-172.

Abstract

A case of human adjuvant disease with clinical features of Guillain-Barré syndrome

Akiyuki Takenouchi, M.D.¹⁾, Yasushi Hosoi, M.D.¹⁾, Kazuki Watanabe, M.D.¹⁾,
Hirotsugu Takashima, M.D.¹⁾, Tomoyasu Bunai, M.D.¹⁾²⁾ and Hiroaki Miyajima, M.D.¹⁾

¹⁾First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

²⁾Department of Biofunctional Imaging, Medical Photonics Research Center, Hamamatsu University School of Medicine

A 69-year-old female developed subacute diplopia, right peripheral facial nerve palsy, bilateral upper and lower extremities dysesthesia and weakness 50 years after silicone injection for breast augmentation. Motor conduction study revealed prolonged distal latency and reduced amplitude in the median, ulnar, and peroneal nerves. Sensory conduction velocities were reduced in the median and ulnar nerves, and sensory potential in the sural nerve could not be recorded. While intravenous immunoglobulin therapy was ineffective, explantation of silicone breast implants improved her neurological symptoms. Histopathological study of axillary lymph node revealed foreign body granulomas and macrophages phagocytosing silicone. The patient was diagnosed with human adjuvant disease presenting clinical features of Guillain-Barré syndrome. Human adjuvant disease should be considered in the patients with implants like silicone and neurological symptoms.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:358-361)

Key words: human adjuvant disease, Guillain-Barré syndrome, sarcoidosis