

原 著

Silicone Breast Implants患者における瞳孔反応

樋口裕彦¹⁾ 難波龍人¹⁾ 阿部充志¹⁾ 宮田幹夫¹⁾ 石川 哲¹⁾ William J Rea²⁾

1) 北里大学医学部眼科

2) Environmental Health Center-Dallas

Pupillary reaction in the patients with Silicone Breast Implants

Hirohiko Higuchi¹⁾ Tatsuto Namba¹⁾ Mitushi Abe¹⁾ Mikio Miyata¹⁾Satoshi Ishikawa¹⁾ William J Rea²⁾

1) Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University

2) Environmental Health Center-Dallas

要 約

Silicone Breast Implants患者の自律神経機能を評価する目的で、電子瞳孔計を用いて白人女性75例の対光反応を測定した。測定後、反応前面積、縮瞳率、1/2縮瞳時間、63%散瞳時間、最大縮瞳速度、最大縮瞳加速度、最大散瞳速度の7つのfactorについて解析し、得られた結果を内海らの方法に従って分類した。自覚症状、血液検査結果についても併せて検討した。検討した75例中69例(92%)で対光反応に異常を認められた。瞳孔反応異常のパターン分類では、交感神経抑制型、交感神経抑制+副交感神経刺激型、副交感神経刺激型など、縮瞳傾向を示すものが過半数を占めたが、交感神経刺激型、副交感神経抑制型など、散瞳傾向を示すものも認められた。本検討により、Silicone Breast Implants患者においては、従来から知られている免疫学的異常のみならず、自律神経学的異常も存在する可能性が示唆された。

(臨床環境 5 : 27~31, 1996)

abstract

A function of autonomic nervous system in 75 patients who had silicone breast implants was evaluated using pupil reaction. The pupil reaction due to light stimulus, i.e. dynamics of pupil constriction and dilation, were measured in a dark room by infrared binocular video-pupillography under an open loop condition using Iriscorder. The results (pupillogram) fell into 5 different patterns, cholinergic, cholinolytic, sympathomimetic, sympatholytic and non specific according to Utsumi's method. We had some cases with a combined cholinergic and sympatholytic pattern. The non specific pattern didn't have the typical parameters corresponding with any of the other patterns, yet this pattern was clearly abnormal, therefore the classification of a nonspecific pattern was used. Consequently, we had 7 types of patterns (including the normal pattern) when judging the pupillogram. Chief complaints, blood and tissue chemical levels and blood examinations of each patient were also evaluated.

Ninety three percent of all patients with silicone breast implants revealed a variety of abnormalities on pupillographical analyses. The results suggested that many patients with silicone breast implants may have impairment of an autonomic nervous system together with immunological disorders.

(Jpn J Clin Ecol 5:27~31, 1996)

《Key words》 silicone breast implants, pupillogram, autonomic nervous system

別刷請求宛先：樋口裕彦

〒228 相模原市北里1-15-1 北里大学医学部 眼科

Reprint Requests to Hirohiko Higuchi, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara city, Kanagawa 228 Japan

I. 緒言

全米で約100万から200万人の女性がSilicone Breast Implantsを受けていると言われており、既にこれらの症例にProgressive systemic sclerosis (以下PSS)などの膠原病を含む種々の免疫学的な異常が発生する¹⁻¹⁴⁾ことが報告されているが、これらの症例においては、自律神経障害に関与すると思われる症状も数多く経験される。そこで今回、自律神経機能を評価する目的で、赤外線電子瞳孔計を用いて、Silicone Breast Implants患者の対光反応を定量的に測定し解析を試みた。併せて、主訴や血液学的検査所見についても検討した。

II. 方法

1. 対象

対象は1991年9月から1994年6月までにEnvironmental Health Center-Dallasを受診した白人女性Silicone Breast Implants患者75例で、平均年齢は 44.3 ± 8.9 (24-67)歳、平均Silicone留置期間は 12.7 ± 6.1 (1-30)年である。検査時の状況は、16例(21%)が、既にSilicone Breast Implantsを除去しており、3例(4%)はSilicone Breast Implantsを生理食塩水をSilicone bagに包んであるSaline Breast Implantsに移植し直しており、56例(75%)がまだSilicone Breast Implantsを保有していた。

2. 方法

各症例に対して15分間の暗順応の後、1分間

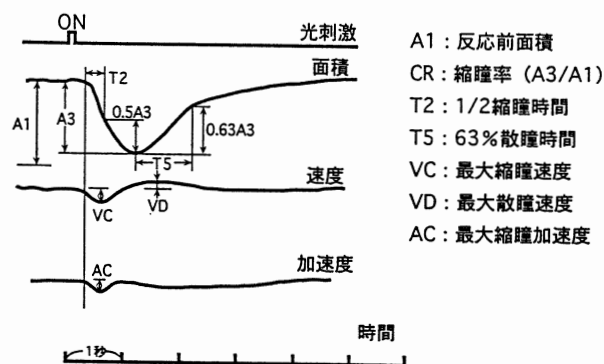


図1 対光反応における各ファクター

反応前面積(A1)、縮瞳率(CR)、1/2縮瞳時(T2)、63%散瞳時間(T5)、最大縮瞳速度(VC)、最大散瞳速度(VD)、最大縮瞳加速度(AC)の7項目につき検討した。

隔で4回、浜松ホトニクス社製双眼イリスコーダーC2515を用いて対光反応を定量的に測定した。測定に際しては、瞳孔径の日内変動を考慮し、午前9時から午後4時までに行なうようにし、また食事直後の測定は避けるように配慮した。測定後、図1に示すような、反応前面積(A1)、縮瞳率(CR)、1/2縮瞳時間(T2)、63%散瞳時間(T5)、最大縮瞳速度(VC)、最大縮瞳加速度(AC)、最大散瞳速度(VD)の7つのfactorについて平均値を求め、年齢別の正常値¹⁵⁾と比較した。さらに得られた結果について、内海の方法¹⁶⁾に従って自律神経パターン分析を行なった。

なお、自覚症状・血中化学物質・免疫学的検査の所見についても併せて検討した。

III. 結果

1. 自覚症状

疲労や筋・関節痛など、筋・骨格系の症状が87%と最も多く認められ、以下、頭痛・眩暈・痺れなどの神経症状(65%)、鼻炎などの耳鼻咽喉科的症状(23%)、嘔気・下痢・便秘などの消化器症状(21%)、高・低血圧・動悸などの心・血管症状(20%)、呼吸困難・呼吸促進などの呼吸器症状(13%)、脱毛・蕁麻疹・発疹などの皮膚症状(13%)、眼痛・霧視感・眼球乾燥感などの眼科的症状(7%)などが比較的高頻度に認められた。

2. 血中化学物質

表1にGas chromatographic mass spectrometric computer analysis¹⁷⁾により測定されたSilicone Breast Implants患者の血液中から検出された化学物質の一覧を示す。3-Methylpentane (検出頻度100%)、2-Methylpentane (98%)、n-Hexane (83%)などの脂肪族化合物が、非常に高頻度に血液中から検出された。1,1,1-Trichloroethane (39%)、Toluene (36%) Trimethylbenzenes (21%)、Benzene (18%)などの芳香族化合物や塩素化合物も比較的高頻度に血液中から検出された。また塩素系農薬については、DDE (100%)が検査を受けた全症例の血液から検出され、HCB (36%)、Oxychlorane (25%)、Trans-Nonachlor (25%)、Beta-BHC (25%)なども、比較的高率に検出された。

表1 血中化学物質

化学物質	平均検出量(検出頻度)
- 脂肪族化合物(N=35) -	
3-Methylpentane	27.7ppb(100%)
2-Meugylpentane	12.1ppb(98%)
n-Hexane	10.7ppb(83%)
- 芳香族化合物と塩酸化合物(N=36) -	
1,1,1-Trichloroethane	0.84ppb(39%)
Toluene	0.46ppb(36%)
Trimethylbenzenes	0.71ppb(21%)
Benzene	0.21ppb(18%)
Dichlorobenzenes	0.32ppb(5%)
- 塩素系農薬(N= 8) -	
DDE	3.69ppb(100%)
HCB	0.19ppb(38%)
Oxychlorthane	0.31ppb(25%)
Trans-Nonachlor	0.14ppb(25%)
Beta-BHC	0.11ppb(25%)
Heptachlor Epoxide	0.08ppb(13%)
Alpha-BHC	0.06ppb(13%)

3-Methylpentane,2-Methylpentane,n-Hexane (83%) などの脂肪族化合物が、非常に高頻度に血液中から検出された。また塩素系農薬については、DDE (100%) が検査を受けた全症例の血液から検出された。

3. 免疫学的検査

Silicone Breast Implants患者のリンパ球分類では、Helper/Inducer T cellを示すT4は12例中2例で増加し、Suppressor T cellを示すT8は12例中3例で低下していた。T4/T8 ratioは12例中5例で増加していた。表2にSilicone Breast Implants患者における自己抗体の出現率を示す。Anti Smooth Muscle

表2 自己抗体出現率

自己抗体の種類	出現数/症例数(出現率)
Anti Smooth Muscle Ab.	34/45(76%)
Anti Basement membrane Ab.	3/ 6(50%)
Myel in Ab.	16/38(42%)
ANA HEp-2 cell	15/38(39%)
Anti brushborder Ab.	17/45(38%)
Anti Thyroglobulin Ab.	14/40(35%)
Anti Microsomal Ab.	12/40(30%)
Anti nuclear Ab.	11/47(23%)
Silicon Ab (Ig G)	4/19(21%)
Anti Reticulin Ab.	1/ 6(17%)
Anti Parietal Cell Ab.	3/45(7%)
RF	2/39(5%)

Anti Smooth Muscle Ab.が76%と最も高頻度に認められ、以下Anti Basement membrane Ab.,Myelin Ab.,ANA HEp-2 cell,Anti brushborder Ab.,Anti Thyroglobulin Ab.,Anti Microsomal Ab.などが高頻度に認められた。

Antibody (以下Ab.) が76%と最も高頻度に認められ、以下Anti Basement membrane Ab. (50%)、Myelin Ab. (42%)、ANA HEp-2 cell (39%)、Anti brushborder Ab. (38%)、Anti Thyroglobulin Ab. (35%)、Anti Microsomal Ab. (30%) などが比較的高頻度に認められた。

全体的にみると、検査を受けた47例中94%にあたる44例で何らかの自己抗体が認められた。

4. 対光反応分析

各factor別の検討では、反応前面積 (A1) で75例中47例・63%、縮瞳率 (CR) では43%、1/2縮瞳時間 (T2) では37%、最大縮瞳速度 (VC) では51%、最大縮瞳加速度 (AC) では53%、63%散瞳時間 (T5) では61%、最大散瞳速度 (VD) では53%で異常値を示した。

図2に各症例ごとの対光反応分析結果を、内海

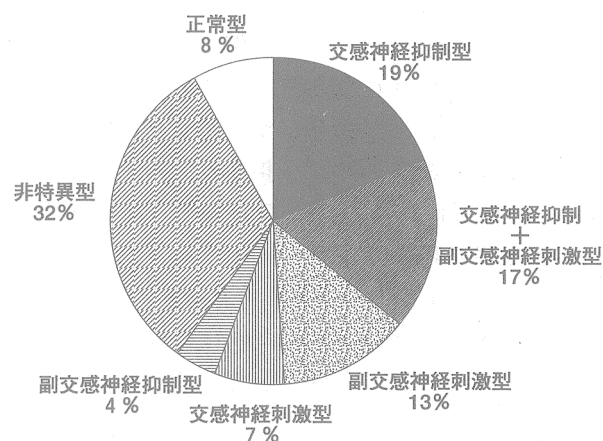


図2 自立神経パターン

交感神経抑制型および副交感神経刺激型と交感神経抑制型の混合型はそれぞれ19%と17%、副交感神経刺激型は13%に認められた。正常型と思われたのは、全体のわずか8%のみであった。

の方法¹⁰⁾に従って各自律神経パターンに分類したものを示す。尚、副交感神経刺激および交感神経抑制両者の性質を持つと思われた症例は、両者の混合型と分類した。また、複数のfactorで明らかな異常値を持つにもかかわらず、一定の傾向を示さない症例は非特異型と分類した。交感神経抑制型および副交感神経刺激型と交感神経抑制型の混合型はそれぞれ19%と17%、副交感神経刺激型は13%に認められた。交感神経刺激型は7%、副交

感神経抑制型は4%に認められ、非特異型は32%認められた。正常型と思われたのは、全体のわずか8%のみであった。

IV. 考按

Silicone Breast Implants患者にPSS^{9,11)}やSystemic lupus erythematosus(SLE)^{2,3)}、Rheumatoid arthritis²⁾、Mixed connective tissue disease(MCTD)²⁾などを含む多彩な免疫学的異常が発生することが知られてきているが、自律神経系の異常が発生するという報告はまだない。今回の我々の検討で、Silicone Breast Implants患者には、免疫学的異常のみならず、自律神経に関係した異常が発生する可能性が示唆された。

まず、今回の我々の血液学的検査で、検査を受けた症例のうち、実に90%以上の症例で何らかの自己抗体が検出された。Pressら¹⁴⁾が自検例でSilicone Breast Implants患者24例中17例(71%)で抗核抗体が検出されたと報告しているが、我々の検討でも、これを上回るように非常に高頻度に自己抗体が検出された。この事実は、Silicone Breast Implants患者にはこれまで知られてきている以上に、免疫異常に伴う疾患が発生する可能性がある事を示唆する1つの所見と思われる。

今回の報告では、そればかりでなくSilicone Breast Implants患者に自律神経系の異常の存在を示唆するいくつかの所見が認められた。まず、自覚症状の検討では、筋・骨格系の症状が最も多く認められたが、眩暈、下痢・便秘、高または低血圧、動悸などの自律神経に関与すると思われる症状も多数認められた。次に定量的な対光反応分析では、Silicone Breast Implants患者の対光反応における各factorに異常値が高頻度に認められ、自律神経パターン分析でも、高頻度に、交感神経抑制型や副交感神経刺激型、交感神経刺激型、副交感神経抑制型などの多彩な自律神経異常パターンが存在することがあきらかとなった。既知のごとく、対光反応は、自律神経系の支配を受けており、白川ら¹⁸⁾も有機塩素系の農薬に暴露した症例の自律神経異常を対光反応分析を利用して評価している。また免疫系と自律神経系の間には密接な相関が存在する

ことを考えると、Silicone Breast Implants患者に自律神経系の異常が存在する可能性は非常に高いと考えられる。

Silicone Breast Implants患者に自律神経系の異常が発生するメカニズムの詳細については不明であるが、非常に多くの化学物質がこれらの症例の血液中から検出されている事を考えると、体内に移植されたシリコンが、これらの多彩な化学物質に加わって負荷(Total body load¹⁹⁾)となり、Silicone Breast Implants患者における自己免疫状態や自律神経異常に関与している可能性も考えられる。

また、今回の検討で、Silicone Breast Implantsの除去前後で対光反応分析を施行できた症例が8例存在したが、症例数が少ないため、除去による改善効果については検討できなかった。Silicone Breast Implantsの除去後に自己免疫疾患などの症状が改善している例が認められるとの報告^{1,9,13)}もなされており、対光反応分析についても今後症例数を蓄積しての検討が必要と思われる。

文献

- 1) Alan RS, Warren S.: Silicone Breast Implants and Immune Disease. *Ann Plast Surg* 28:491-501, 1992
- 2) Van Nunen SA, Gatenby PA, et al: Post-mammoplasty connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 25:694-697, 1982
- 3) Guillaume JC, Rouleau JC, et al: Lupus systemique apres protheses mammaires. *Ann Dermatol Venereol* 111:703-704, 1984
- 4) Weiner SR, Paulus HE.: Chronic arthropathy occurring after augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 77:185-187, 1986
- 5) Sergott TJ, Limoli L, et al: Human adjuvant disease, possible autoimmune disease after silicone implantation: a review of the literature, case studies, and speculation for the future. *Plast Reconstr Surg* 78:104-114, 1986
- 6) Kaiser W, Biesenbach G, et al: Autoimmune phenomenon after silicon implantation. *Dtsch Med Wochenschr* 112:1376-1379, 1987

- 7) Endo LP, Edwards NL, et al: Silicone and rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum* 17:112-118, 1987
- 8) Weisman MH, Vecchione TR, et al: Connective-tissue disease following breast augmentation: a preliminary test of the human adjuvant disease hypothesis. *Plast Reconstr Surg* 82:626-630, 1988
- 9) Spiera H.: Scleroderma after silicone augmentation mammoplasty. *JAMA* 260:236-238, 1988
- 10) Brozena SJ, Fenske NA, et al: Human adjuvant disease following augmentation mammoplasty. *Arch Dermatol* 124:1383-1386, 1988
- 11) Varga J, Schumacher HR, et al: Systemic sclerosis after augmentation mammoplasty with silicone implants. *Ann Intern Med* 111:377-383, 1989
- 12) Brautbar N, Vojdani A, et al: Silicone implants and systemic immunological disease: review of the literature and preliminary results. *Toxicol Ind Health* 8:231-237, 1992
- 13) Walsh FW, Solomon DA, et al: Human adjuvant disease: a new cause of chylous effusions. *Arch Intern Med* 149:1194-1196, 1989
- 14) Press RI, Peebles CL, et al: Antinuclear autoantibodies in women with silicone breast implants. *Lancet* 340:1304-1307, 1992
- 15) 長谷川幸子、石川 哲：正常対光反応の加齢による変化 新型双眼性赤外線電子瞳孔計 (C2515) を用いた検討。日眼93:955-961, 1989
- 16) 内海 隆：Open-loop赤外線電子瞳孔計による対光反応の基礎的分析。日眼83:1524-1529, 1979
- 17) Dowty BJ, Carlisle D, et al: Gas chromatographic mass spectrometric computer analysis of volatile components in blood plasma from hemodialysis patients. *Biomed Mass Spectrom* 2:142-147, 1975
- 18) 白川慎爾、石川 哲、他：有機塩素系殺虫剤中毒における自律神経障害の検討。日眼94:418-423, 1990
- 19) Rea WJ: *Chemical Sensitivity* Voll, 19-21, Lewis Publishers, Boca Raton, 1992