

一家族にみられた2例の頸動脈小体腫瘍

北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：設楽哲也教授）

屋 宜 晃, 高 橋 廣 臣, 八 尾 和 雄, 佐 野 肇, 新 田 健 太 郎

THE TWO CASES OF CAROTID BODY TUMOR IN THE SAME FAMILY

AKIRA YAGI, M.D., HIROOMI TAKAHASHI, M.D., KAZUO YAO, M.D.

HAJIME SANO, M.D. and KENTARO NITTA, M.D.

Department of Oto-rhino-laryngology, School of Medicine, Kitasato University, Sagamihara

Carotid body tumor is a rare neoplasm, occasionally familial in occurrence, is difficult to establish its malignancy histopathologically. In this paper, we report two cases seen in the same family. As far as our survey concerned present report on the familial incidence is the second in Japan.

Case 1: I. K., 13 years old girl.

She visited a hospital with complaints of the neck mass and low grade fever in Oct. 1985. Open biopsy of the neck mass was performed and the histopathological diagnosis was chemodectoma originated from the carotid body. She was referred to the ENT department of Kitasato University Hospital in Jan. 1986. Our initial impression was that the tumor was so large that in order to remove the tumor completely, it was necessary to make a by-pass of the carotid artery, and the surgery was deferred until her growth completed.

Operation was done in May 1987, because the tumor began to grow rapidly. During operation, the electro-encephalogram was monitored and the by-pass of the carotid artery by using the autograft of the jugular vein was performed. The removed tumor size was $70 \times 50 \times 35$ mm and histopathological study revealed benign type of carotid body tumor.

Case 2: I. T., 15 years old boy (the elder brother of the case 1)

At his sister's visit to the hospital, he happened to find out a neck mass in the left side of his neck.

The operation was done under general anesthesia with controlled hypothermia. Electroencephalogram was also monitored. The removed tumor was $40 \times 35 \times 25$ mm. Histopathological finding was similar to his sister's case.

No regional cervical lymphnode metastasis was seen in both cases. Neither autosomal analysis nor HLA typing showed particular abnormal result. Since it has been reported that even the histopathologically benign carotid body tumor show late metastasis in recurrence, it is firmly suggested that follow-up study is important especially for young patient with familial incidence.

Key words: 頸動脈小体腫瘍, 家族性腫瘍, 染色体分析, HLA typing

A91-1987-92201

緒 言

頸動脈小体腫瘍 carotid body tumor は, 化学受容器である頸動脈小体より生じる腫瘍であり, まれである

こと, 手術摘出に困難が伴うこと, 組織学的に悪性の判定に難渋すること, 家族発症例があることなどがあり興味ある腫瘍の一つである。過去に我々は2例の頸

	A LOCUS	B LOCUS	C LOCUS	DR LOCUS	OTHER	染色体
① 父	2, 11	w62, —	w4, w7	4(4.2), w9/DRw53	DQw3	46, XY
② 母	24	w61	w3.1	4(4.1), /DRw53	DQWa	46, XX
③ 兄	24, 11	w61, w62	w3.1, w4	4, -(4.1, 4.2)/DRw53	DQw3, DQWa	46, XY
④ 妹	2, 24	w61, —	w3.1, w7	4(4.1), w9/DRw53	DQw3	46, XX

但し、②は Ficoll-Conray で分離不可、Mo-Ab(kwik)で分離するも DR, ABC ともに All Positive にて、type は家族より推定

図5 HLA TYPING 結果および染色体分析結果

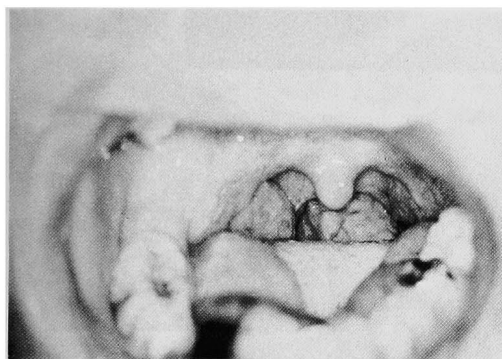


図6

のためと考えられる(図2)。また頭蓋内には明らかな異常を認めなかった。

MRI: T₁ 強調画像 (SE: TR400ms, TE25ms) および T₂ 強調画像 (SE: TR2000ms, TE60ms, TE120ms) にて右頸部に非常に大きな腫瘍を認める。内部に不規則な血管様の low intensity が認められる(図3)。

頸動脈造影: 右総頸動脈側面像にて、頸動脈分岐部に著明な血管増生を見る。内頸動脈、外頸動脈ともに摘出されているが、栄養血管の詳細な動態は分からない(図4)。またこの時 cross flow を確認した。

染色体分析および HLA typing 結果: 家族性腫瘍であるため、染色体分析および HLA typing を調べてみた結果が図5である。染色体に数の異常や形態の異常を認めなかった。

以上より、頸動脈小体腫瘍で、全摘を行うには血管移植を考慮する必要があるとの考えにて、患者の成長を待って手術を行うことに決定した。外来にて経過観察を行っていたが、昭和62年1月頃より増大傾向あり、初診時に見られなかった咽頭右側壁の膨隆も見られる



図7

ようになり(図6)、更に再度施行した血管造影を見ると、腫瘍は、外頸動脈を巻き込むように増大しており(図7)、悪性化も否定できないため、昭和62年5月8日手術を施行した。

手術所見: 手術は低体温麻酔を予定していたが、寒冷凝集反応があり、低体温にて血液が凝固する可能性を否定できないため常温下に、脳波をモニターしながら手術を施行した。腫瘍は、浅い層では前回手術の影響によると思われる癒着が強く易出血性であった。ま



図 8

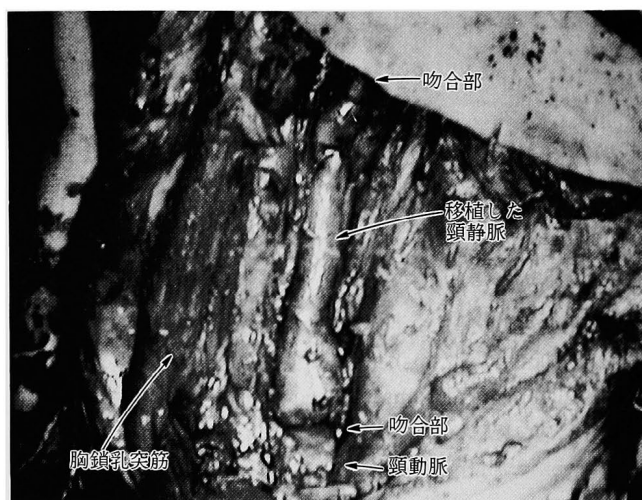


図 9

た腫瘍の一部は壊死状であり、腫瘍は頭蓋底近くまで達しており、前内方は咽頭壁、下方は頸部中央まで見られた。総頸動脈を露出し、テープをかけ、一時的に血流を遮断し、腫瘍の剝離摘出を試みた。また内頸静脈は移植用血管として用いるため出来るだけ剝離し保存した。外頸動脈と腫瘍は、前回手術の影響もあり剝離は不可能であった。総頸動脈からの剝離も困難で、結局総頸動脈を切断し腫瘍を摘出した。この時、内頸動脈と総頸動脈との間に一時的にバイパスを設置し遮断時間を短くするようにした。また腫瘍は副咽頭に深く入り込んでおり、腫瘍の被膜は明瞭でなく癒着も強く、止むなく舌下神経を切断した。更に、頭蓋底近く

の側副血行路と思われる血管周囲に腫瘍を認めたがこの血管を遮断すると脳波に徐波が出現し、腫瘍の一部(約 $5 \times 1 \text{ mm}$ 程度)を残すことになった。摘出物の大きさは $70 \times 50 \times 35 \text{ mm}$ であった。その後剝離した内頸静脈を移植用血管として用い、総頸動脈と内頸動脈間の血管移植を施行した(図8, 9)。術中出血は約6000mlであった。

組織学的所見：腫瘍細胞が胞巣を形成し、部分的に脈管が豊富で、内腔の拡張、出血を見る。また摘出した総頸動脈の血管壁を見ると、外膜に浸潤する所見を認めるが中膜には及んでいない(図10, 11)。

術後経過：右反回神経麻痺及び右舌下神経麻痺、右



図10

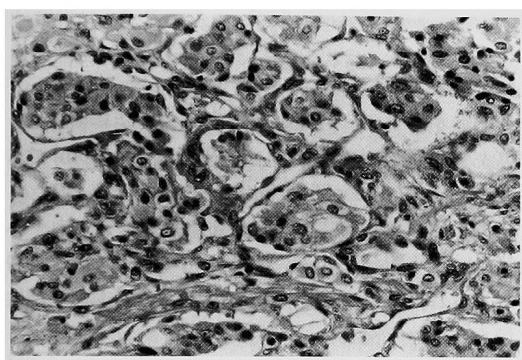


図11

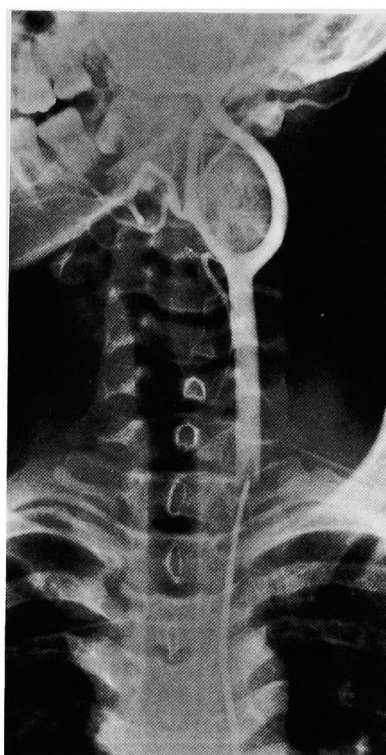


図13



図12

ホルネル症候群を認めるが、四肢麻痺は生じていない。頸部に腫瘤は触知せず、術前見られた貧血は改善しており、再発の傾向は見られない。また術前高値であったCRP値は $236\mu\text{g/dl}$ と低下している。

2) ○□○ 15歳 学生(兄)

主訴：左頸部腫瘤

現病歴：昭和60年10月頃、妹の頸部腫瘤に気付き、自分の頸を触れ、腫瘤や存在を自覚した。以後腫瘤の

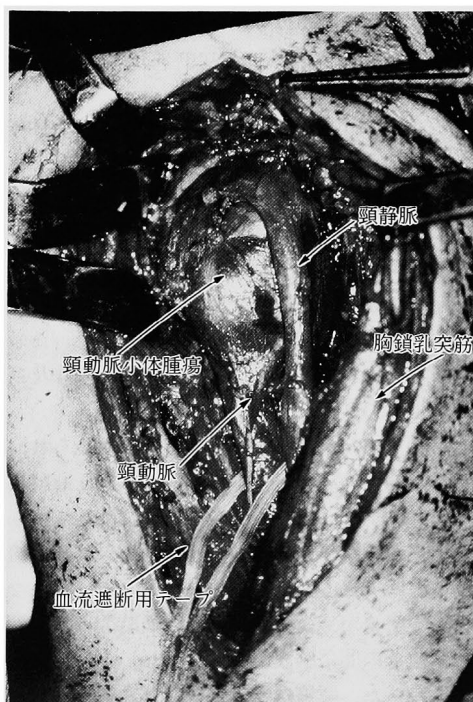


図14

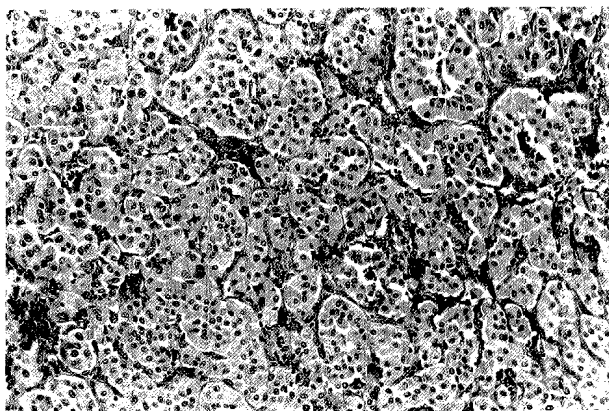


図15

増大傾向や疼痛の出現，その他神経症状の出現はみえない。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：症例1で述べたように妹が頸動脈小体腫瘍であること以外，他に兄弟はなく，また両親にも特記すべきことはない。

全身検査所見：CRP 定量値が $3505\mu\text{g/dl}$ と高値を示す他に血液検査，尿検査，胸部X線写真などに異常所見を認めず，嘔声，嚥下障害，ホルネル症候群などの神経症状を認めなかった。

局所所見：左頸部に $32\times 27\text{mm}$ の拍動性の腫瘤を触知した。

MRI：ほぼ iso intensity の腫瘍像を認め中央に flow void による low intensity を認める（図12）。

頸動脈造影：左総頸動脈撮影斜位像にて，頸動脈分岐部の開大及び tumor stain がみられる。また，外頸動脈よりの栄養血管と思われる導出動脈が摘出されている（図13）。染色体分析及び HLA typing 結果：妹と同様に染色体と HLA typing を調べた。また，このとき両親にも同検査を行った（図5）。染色体の数及び形態に異常はみられなかった。

以上の結果より，外科的摘出が可能と考えられ，昭和61年12月5日体温を 31°C まで下げ，低血圧麻酔にて脳波をモニターしながら手術を施行した。

手術所見：頸動脈を露出し，テープをかけ，血流を一時的に遮断できるようにし，脳波モニターをみながら手術をすすめた。術中総頸動脈遮断時間は1時間半に及んだ。その間に脳波及び他の vital sign に変化はみられなかった。腫瘍は頸動脈分岐部にあり，易出血性に周囲にリンパ節2個を認めた。腫瘍を動脈の中膜

より切離をすすめ，外頸動脈は上方にて結紮切断し，腫瘍を全摘出した（図14）。術中出血は約 1300ml であった。摘出物は $40\times 35\times 25\text{mm}$ の大きさであった。

組織学的所見：腫瘍は厚い線維性組織で被われ，小島状ないし小索状に明るい胞体を持った腫瘍細胞の増生がみられ，核の大小不同は軽度みられるが，異型性は目立たない（図15）。

術後経過：術後一過性に肝機能障害および左反回神経麻痺をみた。また CRP 定量値は $319\mu\text{g/dl}$ と低下している。現在頸部に腫瘤触知せず，ホルネル症候群や四肢麻痺などの神経症状も認めない。

考 察

頸動脈小体腫瘍は，文献上外国では約80から900例³⁾，本邦では約100例⁴⁾の報告があり，その臨床像はかなり詳細に報告されている。発症年齢をみると，生後6カ月の例から76歳の症例まで幅広い年齢層にみられる⁵⁾のが特徴である。好発年齢は，諸家の報告をみるとほぼ中年以降であり，性差は，わずかに女性に多くみられる³⁾ようである。臨床症状としては，腫瘤が増大すれば嘔声や嚥下障害等の神経症状を呈するが，多くは無症状であり頸部の腫瘤を自覚するのみである。また，腫瘤の多くにおいて，伝達性の拍動を触知することができ，約20％に血管雑音を聴取することが可能である³⁾。今回の症例では，症例①，②ともに拍動を触知することができたが，血管性雑音は聴取できていない。

診断は，下顎角部に孤立性の腫瘤をみた場合に頸動脈小体腫瘍を念頭におくことが重要であり，次に血管撮影である1951年 Idbohrrn⁶⁾の報告以来血管撮影の有

用性は多施設で認められ、堀田ら⁷⁾は、本邦での24例の頸動脈小体腫瘍の造影所見をまとめ、腫瘍濃染像、内、外頸動脈の分岐角度の拡大などが診断に有用であると述べており、またその方法として、経大腿動脈造影法が望ましいとしている。現実には頸動脈小体腫瘍の多くは、先天性頸部嚢腫、唾液性腫瘍、悪性リンパ腫、転移性癌などに間違えられることが多く、穿刺細胞診や、open biopsy を施行されている場合が多い。このような場合、出血等の危険以外に、悪性化を招くとする考え⁴⁾⁸⁾もあり、安易な生検は行ってはならないだろう。つまり村上ら³⁾によると17例の悪性例のうち8例(47%)が、根治療法の以前に試験切除等を受け、それ以後急激に腫瘍が増大しているとし、更に穿刺法において悪性と診断をつけることは難しく、頸動脈小体腫瘍の診断を得るには他の検査法で十分であると述べている。今回我々も、穿刺さらに open biopsy を受けた後に紹介された症例を経験したのであるが、穿刺においては血液様のものが吸引されたとする以外に何の情報も得られず、さらに、輸血等の準備なく不用意に open biopsy を行うことは危険を伴ったと考えている。病理組織像は被膜に囲まれ、明るい胞体を持った腫瘍細胞が大小不同の胞巣を形成していることが多いが、核の異型性や分裂像もときにみられる。悪性像の病理組織像として、最近では Lack ら⁹⁾が詳細に記述しているが、組織学的に良性と判断しても、後日転移をみることもまれでなく、組織学的に良性と悪性と鑑別することは非常に難しく、臨床的診断に頼らざるを得ないことが多い¹⁰⁾。従って、頸部リンパ節などに転移がみられれば、診断が容易であるが、局所浸潤の判断がつかない場合に、悪性の判定が難しくなる。我々の症例①の場合、内頸動脈において腫瘍細胞は外膜に浸潤を認めるものの、中膜に腫瘍細胞を認めず、また外頸動脈の構築は保たれていなかったが、この変化は前回他院で受けた手術の影響と思われる、良性と診断した。しかし、今後嚴重な経過観察を要すると思われる。

治療は、外科的に摘出する方法がもっとも良いが¹¹⁾、外科的切除が困難な例には放射線治療が試みられている¹²⁾。我々は過去2例の頸動脈小体腫瘍を経験し¹²⁾今回の2例と合わせて4例の手術を施行しているが、いずれも、中膜よりの剝離を試みている。腫瘍が小さければ、頸動脈を結紮せずに腫瘍のみを摘出することも可能であるが、今回の症例①のように腫瘍が巨大な場合、その外科的摘出には多くの困難が伴うことになる。すなわち、多量出血及び頸動脈を結紮する可能性が高

くなるのである。頸動脈を結紮した場合、Donald ら¹³⁾や Rush¹⁴⁾の報告をみると死亡率は30～50%である。本邦においても過去に頸動脈を結紮し術後死亡したとする報告¹⁵⁾がみられる。しかし近年は麻酔法や血管移植を用いることにより、多くの場合救命し得ている。田中ら¹⁶⁾は、低体温麻酔下に血管移植を行い術後片麻痺をみることはなかった1例を報告しており、田代ら¹⁷⁾も積極的に頸動脈小体腫瘍を摘出し、動脈欠損部には血管移植を行うべきと述べている。また代用血管としては、高野ら¹⁸⁾によると術後の閉塞の有無などにより、自家静脈が優れていると報告している。

我々は、術前の血管撮影において Cross flow を確認し、更に症例②では、術中に総頸動脈を遮断した状態における内頸動脈圧を測定し、Cross flow が十分であることを確認した。更に症例②においては、直腸温が31℃になるまで体温を下げ、脳血流遮断における影響を低下させるようにした。また2症例とも術中に脳波モニターを行い、徐波が出現した場合すぐに血流を再開するようにした。大原¹⁹⁾が述べるように、一般に一側頸動脈の遮断が3分以上になると、脳血流障害が起きる危険性が高いとされている。また大原は、低体温法が有効であったと報告している。我々は両者を用い、更に脳波モニターを用いたことより、脳障害の危険性を出来るだけ低くし手術を施行し得た。もちろん高野ら¹⁸⁾の述べるように、脳障害を来さない程度に一時的に片側動脈の遮断できる時間には個人差があり、①脳血行を維持する2対の頸動脈及び椎骨動脈の開存状態②ウイルス輪の形成の状態③脳血管抵抗④血行遮断が急激に行われたか、漸進的に行われたかどうか等に左右されると思われる。今回の我々の2症例は若年であり動脈硬化は見られず、術前の血管撮影にても Cross flow が十分であることを確認し、更に症例②の場合は頸動脈直接遮断時の内頸動脈圧を確認して分かったように、遮断による後遺症の発生の可能性は低かった。しかしこれらは確実なことではなく、先に述べた予防的処置は必要であったと考えている。

頸動脈小体腫瘍の最も興味ある点は、ときに両側発生や、家族発生例を見ることである。今回我々が経験した2症例は、兄弟例であり、板坂ら²⁰⁾昭和20年の長崎における兄弟例に続く本邦2家族目となる。また我々の症例においては、両親及びその家族に頸動脈小体腫瘍に罹患ないしは罹患していた可能性のあるものを認めることは出来なかった。頸動脈小体腫瘍は、常染色体優性遺伝をとることが示唆される場合があり²¹⁾

Sprong ら²²⁾の報告した同一家族に11例の発生をみた例や、Katz²³⁾の6例、Lewison ら²⁴⁾の6例の発生をみた例などが有名である。これらより家族性頸動脈小体腫瘍は、常染色体遺伝が疑われている。また一方で染色体異常に伴う腫瘍として、白血病と21リソミーの関係が古くから知られており²⁵⁾最近で、No. 13の長腕の欠失と遺伝性網膜芽細胞腫の発生²⁶⁾No. 8の異常の遺伝性 Wilms 腫瘍との関係が明らかにされている²⁷⁾。そこで我々は、両親及び腫瘍の発生した兄弟2例の染色体分析を試みた。結果としては、染色体数の異常や形態の異常を発見することはできず、すべて正常と思われた。もちろんヒト膀胱癌細胞株で証明されたように、遺伝子の塩基一つだけの変異でも、合成される蛋白の立体構造が修飾されて生物学的活性に変化を生じることがあり²⁸⁾このような点突然変異の場合は、染色体レベルでの変化としては検出できない²⁹⁾ことになる。故に今後の検討課題として、腫瘍遺伝子をさらに詳細に検討するために、原発巣さらに可能ならば、転移巣の核DNA量等の分析が望まれるところである。また Grofferman ら²¹⁾、88例の家族発生例を検討し家族発生例に両側発生例が多く、他の腫瘍を併発することもあることに注目すべきであると述べている。従って、我々の症例の場合若年で家族発生例であることを考えると、今後経過観察中に健側に新たに頸動脈小体腫瘍が発生することや、グロムス腫瘍等の発生も憂慮される。頸動脈小体腫瘍の場合先に述べたように腫瘍が大きくなると、頸動脈を犠牲にする可能性が高くなるのであるから、その場合は早期に発見し手術することが肝要であると思われる。さらに、本例を板坂ら²⁰⁾の報告と比べてみると、板坂らの例は、15歳と13歳の兄弟発生例であり、我々の症例と年齢が極めて近似している。頸動脈小体腫瘍の好発年齢は、先に述べたように中年以降であり、更に外国の文献においては、家族発生例でもその発症年齢は同じような傾向であり、今回の我々の例と大きく異なり興味深い点と思われる。板坂らの2例は、残念ながら原爆死しており術後の経過を追うことが不可能となったが、我々の2例は今後も多方面から追跡検討していくつもりである。また板坂らは自験例が副鼻腔炎および鼻茸を有していたことより、頸動脈腫瘍の発生の原因として鼻咽腔部における慢性疾患が何らかの関係を有するのではないかと考察している。しかし現時点で、過失の報告を検討してみると、炎症により腫瘍が発生したと考えるには無理があるようである。しかしながら、今回の2例の

血液検査で、2例ともに術前CRP値が高値で術後CRP値が低下している点は注目される。兄の例では、術前CRP値を1回のみしか測定できず、正確さを欠くと思うが、妹の例においては、再々CRP値を測定しており、また、他院での入院目的が微熱の精査であったことを考えると非常に興味深いところである。このことが腫瘍の炎症反応なのか、また全く別の反応なのかの判定は、難しいところがあるが2例の今後を追跡し、この点も明らかにしていきたいと思う。

ま と め

本邦2家族目である兄弟に発生した頸動脈小体腫瘍2例を報告すると共に、両親を含めた染色体分析、更にHLA typingの結果について述べ、血管撮影及び術中にCross flowを確認することの重要性、更に低体温麻酔、一時的体外シャント、血管移植の有用性につき、考察し報告した。

参 考 文 献

- 1) 下山高生, 高橋広臣, 武本欣也 他: 頸動脈小体腫瘍の1例. 耳喉 45: 613-616, 1973.
- 2) 下山高生, 高橋広臣, 設楽哲也: 頸動脈小体腫瘍2例. 耳鼻20: 27-31, 1974.
- 3) Lawson W: Glomus bodies and tumors. NY State J Med 80: 1567-1575, 1980.
- 4) 村上 泰, 水野正浩, 市村恵一: 悪性頸動脈小体腫瘍の一例—本邦悪性例の検討—. 耳鼻臨床 80: 627-636, 1987.
- 5) Monro RS: The natural history of carotid body tumors and their diagnosis and treatment with a report of five cases. Brit J Surg 37: 445-453, 1950.
- 6) Idbohm H: Angiographical diagnosis of carotid body tumors. Acta Radiol 115-123, 1951.
- 7) 堀田彰一, 森田 穰, 宮坂和男 他: 頸動脈体腫瘍の1例—本邦における血管造影像の統計的観察—. 臨放 22: 673-677, 1977.
- 8) Nelson W: Carotid body tumors. Surgery 51: 326-333, 1962.
- 9) Lack EE, Cubilla AL, Woodruff JM: Paragangliomas of the head and neck region. A pathologic study of tumors from 71 patients. Human pathol 10: 191-218, 1979.
- 10) Zbarem P, Lehmann W: Carotid body Paraganglioma with metastases. Laryngoscope 95: 450-

- 454, 1985.
- 11) 中村 清, 西山 潔, 嶋田 紘 他: 頸動脈体腫瘍一本邦報告65例の集計と1実験例一. 外科診療 94: 222-227, 1981.
- 12) Westbrook KC, Guillaumondegui OM, Medellin H et al: Chemodectomas of the neck. Selective management. Am J Surg 124: 760-766, 1972.
- 13) Donald PA, Grile G Jr: Tumor of the carotid body. Am J Surg 75: 435-440, 1948.
- 14) Rush BF Jr.: Current concepts in the treatment of carotid body tumors. Surgery 52: 679-684, 1962.
- 15) 日城旭丸: 頸動脈線腫瘍. 東京医事新誌2886: 1635-1642, 1934.
- 16) 田中貞雄, 平賀一陽, 横川陽子 他: 頸動脈小体腫瘍摘出術の麻酔. 麻酔31: 1265-1269, 1982.
- 17) 田代豊一, 山田 孟, 小野慶治 他: 頸動脈球腫瘍の6治験例. 外科診療 9: 1089-1093, 1966.
- 18) 高野一彦, 大原 到, 大内 博: 血管移植に成功した頸動脈球腫瘍の1例. 手術21: 839-843, 1967.
- 19) 大原 到: 頸動脈手術一とくに頸動脈遮断時における脳神経症状の発生について. 外科 31: 1268-1275, 1969.
- 20) 板坂 彰, 尾山隆雄: 家族的に発生せる頸動脈腺腫瘍の2例. 臨床と研究 22: 242-249, 1945.
- 21) GruHerman S, Gillman MW, Pasternak LR et al: Familial carotid body tumors. Case report and epidemiologic view. Cancer 46: 2116-2122, 1980.
- 22) Sprong DHJr, Kirby FG: Familial carotid body tumors. Report of nine cases in eleven siblings. Ann West Med Surg 3: 241-242, 1949.
- 23) Katz AD: Carotid body tumors in a large family group. Am J Surg 108: 570-573, 1964.
- 24) Lewison EF, Weinberg T, Baltimore: Carotid body tumors. A case report of bilateral carotid body tumors with an unusual family incidence. Surgery 27: 437-448, 1950.
- 25) Holland WW, Doll R, Carter CO: The mortality from leukaemia and other cancers among patients with Down's syndrome and among their parents. Brit J Cancer 16: 177-186, 1962.
- 26) Knudson AGJr, Meadows AT, Nichols WW et al: Chromosomal deletion and retinoblastoma. New Eng J Med 295: 1120-1122, 1976.
- 27) Ladda R, Atkins L, Littlefield et al: Computer-assisted analysis of chromosomal abnormalities. Detection of a deletion n aniridia/Wilms Tumor syndrome. Science 185: 784-787, 1974.
- 28) Weinberg RA: Alteration of the genomes of tumor cells. Cancer 51: 1971-1975, 1983.
- 29) 内野治人 監修: 腫瘍染色体アトラス. 南江堂, 東京, 1986, 128頁.

稿を終えるに臨み、設楽哲也教授の御校閲に深謝致します。また御指導を賜りました病理学教室奥平雅彦教授、大部誠講師、渡邊清治氏に感謝致します。さらに手術に御協力頂いた外科学教室根本 晴助教授、伊藤良仁講師に深謝致します。

(原稿受付 昭和63. 2. 24日)

別刷請求先 〒902 沖縄県那覇市壺屋 2-16-18 屋宜 晃