Thorotrast による反回神経麻痺例

おおぶち まさひろ さとう たけお よしい ひろふみ
大渕 正博・佐藤 武男*・吉井 弘文**

緒 言

血管造影剤トロトラストによる長期放射線障害の報告は、肝障害を主として、内科、放射線科領域では幾多なされている。しかし嗄声、頸部腫瘍を主訴として耳鼻咽喉科を受診する例は極めて稀である。

今回著者らは、頸部トロトラストマ障害の稀有な症例を経験したので、症例集積の意味を含め、その臨床経過、および諸検査結果について報告する。

症 例

患者：59才，♂，看護師

初診：昭和50年11月19日

主訴：嗄声

既往歴：昭和15年右側頭部外傷（砲弾）

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：約2年前より何の誘因もなく嗄声が出現し、徐々に増強してきたが、放置していたところ、最近になって食道閉塞感が現われたため、昭和50年11月19日当科を受診した。

初診時所見：全身状態では、左下肢の軽度不全麻痺および知覚障害がみられるが、これは昭和15年の戦傷直後より現われたものである。当科的には、鼓膜、鼻腔、咽頭に著変を認めなかった。喉頭では、右声帯が副正中位に固定していたが、炎症像、腫瘍等は認めなかった。甲状腺も特に異常所見はなかったが、右頸部胸鎖乳突筋前縁に沿って、索状石様硬度5×2cmの腫瘍を触知した。

そこで、一応右反回神経麻痺と右頸部腫瘍の

診断をした。そして、さらに食道閉塞感もあるため食道造影を行ったところ、食道には異常を認めなかったが、右頸部腫瘍に一致して索状石灰化様異常陰影を発見した。

これについて再度詳しく問診した結果、昭和15年戦場で右側頭部に砲弾を受けた際、右頸部より脳血管造影がなされていることが判明し、造影剤トロトラストの頸部遺洩と考えた。このため、右反回神経麻痺は、頸部トロトラストマの圧迫によるものと推定し、胸部、腹部単純レ線撮影、局所放射能測定を行うと共に、確定診断のため試験開放による組織採取を行った。

レ線所見：胸部では異常認めず、頸部単純撮影で、右頸部軟部組織中に細長く非常に強い石灰化様異常陰影が認められた(図1, 2)。

腹部単純撮影では、リンパ節の石灰化を思わせる10数個のそろ豆大から小豆大の点状石灰化様陰影がみられた(図3)。

他の検査成績は次の通りであった。

A Case of Recurrent Paralysis Caused by Extravasated Thorotrast.

Masahiro Ohbuchi, Takeo Sato and Hirofumi Yoshii.

*熊本大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：佐藤武男教授）

**熊本大学医学部放射線科学教室（主任：片山健志教授）

図1. 頸部正面像(右頸部に索状陰影を認める.)

図2. 頸部側面像

一般状態：体格，栄養状態良好．血圧 118～86mmHg．血沈 1 時間値 4 mm．

一般尿検査：糖(－)，蛋白(－)，ケトン体(－)，ウロビリノーゲン(－)，潜血反応(－)，pH 6．

肺機能検査：予測肺活量 3630 ml，一秒率 37.3%．

図3. 腹部像(リンパ節の石灰化様陰影をみる.)

EKG: PQ 0.14sec, QRS 0.08sec, P 0.08 sec.

EEG: 右半葉に $\alpha \sim \theta$ 波を主体とした低電位不正徐波が認められ，右半球の器質的变化を疑わせた．

本症例では，トロトラストの頭部残留は確認できなかったが，戦傷時の砲弾破片が現在も右側頭部に残存していた．

血液検査所見：赤血球 428×10^4 ，白血球 5100，血色素量 12.9 g/dl，ヘマトクリット 38.3%，血小板 248×10^3 ．

白血球分画：好中球 57%，好酸球 1%，好塩基球 0%，リンパ球 35%，単核球 7%．

血液化学：Ca 4.7 mEq/l，無機リン 3.0 mg/dl，血糖 96mg/dl，総コレステロール 135 mg/dl，総蛋白 6.5 g/dl，総ビリルビン 0.65 mg/dl，LDH 149 mU/ml，GOT 22k.u，GPT 24k.u，クレアチニン 0.75mg/dl，CCLF(－)，チモール混濁試験 1.4u，硫酸亜鉛試験 5.2u，Na 141mEq/l，K 3.5 mEq/l，クロール 106 mEq/l，浸透圧 292 mOsm/l．

蛋白分画：アルブミン 55.6%， α_1 －グロブリン 3%， α_2 －グロブリン 7.9%， β －グロブリン 2.8%， γ －グロブリン 20.7%．

甲状腺機能：PBI 4.2 μ g/dl，トリオソルブ試験 31%．

手術所見：腫瘍は右総頸動脈に沿って頸静脈との間の結合織中に索状に存在し，白色石様硬度であり，かつ血管と強く癒着していたため，

この間の剝離は不可能であった。また、メスを入れると腫瘍中心部より少量の膿様分泌物の排出がみられた。

さらに反回神経は、周囲組織と癒着した腫瘍のために、その確認は困難であった。

組織所見：H. E. 染色で褐色に染まったトロトラスト顆粒が多数沈着しているのが観察され、細胞成分に非常に乏しい癒痕組織であり、線維成分の間に一部線維芽細胞が認められた。また、軽度の小円形細胞浸潤もみられたが、炎症所見や細胞の異型化等は認めなかった（図4）。

局所放射能測定：右頸部 294C/5min, 右頸部 192C/5min, 空气中 118C/5min (C…カウント)。

この様に、右頸部より高い放射能値を検出したが、頭部、腹部からは特に高い放射能は検出できなかった。

なお、この放射能値はトロトラストが崩壊す

考

トロトラストは $^{232}\text{ThO}_2$ の25%コロイド溶液の製品名であり、 ^{232}Th はアクチノイド元素に属する放射性同位元素である。

この物質は、分子量が大きく造影力に優れているため1929年、岡¹⁾らが肝、脾造影に用いて以来、日本においても1930～1940年代半ばにかけて、血管および管腔造影剤として広く一般的に使用され、森ら¹⁰⁾の調査では当時約3万人が造影を受けたと推定されている。

しかしながら、 ^{232}Th はその崩壊過程において α 線を主体とした α 、 γ 線を放出する。しかも、その物理学的半減期が 1.4×10^{10} 年で、生物学的半減期も200～400年という、ほとんど半永久的なものである。

このため、一度生体に注入されたトロトラスト粒子は、肝のKupffer細胞をはじめ細網内皮系細胞に貪食され、貪食細胞の壊死、再循環再貪食を繰り返し、ほとんど排泄されることなく、主に肝、脾に沈着してやがて腹部リンパ節

図4. トロトラスト肉芽腫の組織像(×100)
(トロトラスト顆粒を認める.)

るときに出す微量の γ 線を測定したものである(トロトラストは主に α 線を出す)。

本症例は、血管造影の際に洩れた多量のトロトラストにより頸部にトロトラスト肉芽腫を形成し、このため反回神経麻痺をきたしたものである。今後全身の変化について、長期に追求していくつもりである。

按

にも移行してゆき、長期間にわたって微量の放射線を出し続けるといわれる²⁾。

そして、このことが10～15年後、肝においては肝硬変や胆管癌を引き起すとされ、本邦ではこれらの報告は幾多なされている⁸⁾⁹⁾¹¹⁾。

さらに、再性不良性貧血や白血病との関連について述べた報告もある³⁾⁹⁾。

また、本症例の如く、局所に遺洩したトロトラスト粒子は、吸収されることなくその部位に沈着して組織の線維化を惹起し、線維組織の中にトロトラスト顆粒が沈着したところのいわゆる“トロトラストーマ”を形成する。

そして、この線維化組織は被膜が形成されにくいいため、少しずつトロトラスト粒子が線維組織の外に洩れ出して、さらに周囲を線維化させる。この様にして、長期間にわたってトロトラストーマは徐々に増大し続け、やがては付近の血管や神経をこのなかに巻き込んで、血管の閉塞や神経の麻痺を起すとされている⁹⁾。

本症例においても、嘔声の出現はトロトラスト注入後35年という長期を経ており、さらにその症状も徐々に進行性に増悪してきているのが注目される。そして手術時所見では反回神経の確認が困難な程腫瘍は周囲組織と強く癒着していた。しかし、その解剖学的位置から考えて、トロトラストーマが単に反回神経を圧迫していたというだけではなく、その内部に巻き込んでいた可能性は十分に考えられるところである。

以上より、我々は本症例が頸部トロトラストーマが原因で、反回神経麻痺をきたしたものと断定した。

しかしながら、ここで興味深いことはトロトラスト長期放射線障害としての胆管癌をはじめ、肺癌や白血病等の悪性腫瘍の発生報告が他科領域でなされているが¹⁰⁾、本症例を含めて、当科領域で過去に報告されている村島⁴⁾、佐藤(武)⁶⁾、佐藤(昭)⁷⁾らの同様の症例で、注入局所遺洩によるトロトラストーマに、全く悪性所見の認められていない点である。

このことについて、佐藤(昭)は発癌性において肝と頸部の血管や神経等の組織素因の違いによるものであろうと述べている⁷⁾。確かに発癌性という点については、この放射線発癌に限らず、化学発癌あるいは自然発癌についても、種の違いや組織素因の違いは否定できないであろう。文献的にも、本邦における発癌報告は肝内性胆管癌や白血病のみである。しかし、外国においては注入局所の発癌について、腎癌、乳癌の発生が報告され、皮下の悪性腫瘍として数例の癌腫、肉腫の発生の報告がみられる。さらにトロトラストーマの悪性化についても、3例報告されている⁵⁾。

このことを考えると、本邦では頸部トロトラストーマの悪性化についての文献的報告例はないが、これはそれ以前に癌や再生不良性貧血等

で死亡することも一因と考えられ、今後さらに長期にわたって観察できた場合にトロトラストーマの悪性化の可能性を否定することはできないと思われる。

この意味において、本症例は幸にも注入時の血管外遺洩が多かったため、腹部リンパ節にくらかの沈着が認められるものの、肝、脾への明らかな沈着がみられず、注入後36年経った現在、肝機能、腎機能に著変なく、今後も長期にわたって肝硬変や癌等の発生がみられないならば、頸部局所トロトラストーマの悪性化を観察する上で貴重な症例と思われる。そして、もし今後悪性化が起らないにしろ、本症例では、トロトラストーマそのものが増大することによる結果予測される頸動静脈や気管に対する圧迫等を十分に観察していくことが必要と思われる。また部位的に考えて、甲状腺に対する影響にも注意が払われなくてはならないであろう。

この様に、今後に残された問題は幾多あるが、現在我々がこのトロトラストーマ障害に対する有効な治療法を持たないことは、非常に残念なことである。トロトラストが本来血管造影の目的で使用されているために、遺洩の結果発生したトロトラストーマは、頸動脈に沿って細長く、かつこれと強く癒着して存在するゆえに、全摘出は不可能である。このため、過去の報告例においても反回神経麻痺に対しては、ビタミン剤や代謝賦活剤等が用いられているが、いずれにしても根治療法にはほど遠いのが現状である。

本症例は、36年前にその造影力の優秀さゆえに脳血管造影に使用されたトロトラストが、長期間経た今日患者にとってこの様な重大な結果を生んだ典型的な医原病症例といわねばなるまい。

結

語

59才の男性で、注入後36年を経ってから頸部トロトラストーマが原因で嘔声（反回神経麻痺）をきたした症例を経験したので臨床経過、検査所見を報告した。

肝, 脾には特に著変は認めなかったが, 頸部トロトラストームを含めて, 今後長期にわたって悪性化の有無等を観察してゆく必要があると思われた。

本論文要旨は, 日本耳鼻咽喉科学会第3回熊本県地方部会学術講演会で報告した。

参 考 文 献

- 1) Oka, M. : Klinische Anwendung der "Lienographie", einer neuen Methode Zur röntgenologischen Darstellung von Milz und Leber. Fortschr. Röntgenstr. 41 : 892~898, 1930.
- 2) Kadrnka, S. : Die Frage der Thorium ausscheidung bei Leber und Milz Kontrastdarstellung. Forsh. Röntgenstr. 48 : 37, 1933.
- 3) Backer, O. G. : Periphere Veränderungen des Blutbildes nach Angiographie mit kolloidalem Thoriumdioxid. I. II. III. Acta Med. Scand. 159 : 195~217, 1957.
- 4) 村島二郎, 他 : Thorotrast の血管外沈着による頸部腫瘍と反回神経麻痺症例. 気食会報 12 : 4 ; 187, 1961.
- 5) Blomberg, R., et al. : Late effects of Thorotrast in cerebral angiography. Acta Radiologica. New series. 1 : 995~1006, 1963.
- 6) 佐藤武男, 他 : 頸部腫瘍と嗄声を主訴としたトロトラスト障害. 日耳鼻 66 : 1 ; 35~37, 1963.
- 7) 佐藤昭美 : トロトラスト障害による混合性喉頭麻痺症例. 耳鼻臨床 57 : 5 ; 319-322, 1964.
- 8) 奥藺裕二, 他 : トロトラスト注射後 23 年目に発生した肝 (胆管) 癌の 1 例. 総合臨床 19 : 6 ; 1223-1230, 1970.
- 9) 野末侑信 : 「トロトラスト」長期保有者 44 名の臨床的検索. 日医放会誌 32 : 5 ; 436~475, 1972.
- 10) 森武三郎 : トロトラスト晩発障害研究の歴史と現状について. 放射線科学 17 : 9 ; 173~175, 1974.
- 11) 平川毅, 他 : トロトラスト遺残症の 2 例. 臨床放射線 20 : 8 ; 673~676, 1975.

原稿到着 : 昭和 51 年 6 月 3 日
別刷請求先 : 大瀧正博
〒860 熊本市本荘 1 丁目 1 の 1
熊本大学医学部耳鼻咽喉科学教室