

## 論文内容の要旨

Multi-institutional survey of carotid body tumors in Japan

(日本における頸動脈小体腫瘍の多施設研究)

(池田文, 志賀清人, 片桐克則, 齋藤大輔, 宮口潤, 及川伸一, 土田宏大, 丹生健一,

大月直樹, 金子賢一, 小澤宏之, 藤本保志, 朝蔭孝宏)

(Oncology Letters 15 巻 3 号 2018 年 1 月掲載)

### I. 研究目的

頸動脈小体腫瘍(傍神経節腫)はまれな腫瘍性疾患であるが, 全体の 10%が悪性, 家族性と言われてきた. その原因は不明であったが, 近年のゲノム医学の進歩によりその発症に succinate dehydrogenase (SDH) 遺伝子の変異が関わっていることが明らかになり, 現在では傍神経節腫の 70%以上が何らかの遺伝子変異を持ち, 30%以上が家族性であることが明らかとなってきた.

しかし, 本邦では頸動脈小体腫瘍はその希少性から全国調査など実態を解明する検討は未だなされていない. 本研究では日本における頸動脈小体腫瘍の実態を把握するために全国調査を行った.

### II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学を研究事務局とし, 慶應義塾大学, 名古屋大学, 神戸大学, 長崎大学をコアグループとする日本頸動脈小体腫瘍研究会 Japan carotid body tumor research group (JCBTRG) を組織した. 全国の耳鼻咽喉科専門医認定研修施設に予備調査を行い, 過去 20 年間の頸動脈小体腫瘍の症例について回答を集めた. その後, 症例を有し協力を得られる施設から詳細な症例登録票を提出してもらい, 頸動脈小体腫瘍の本邦での実態を検討した. 検討項目は年齢, 性別, 家族内発症の有無, 症例の地域分布, 画像上の大きさ, 手術の有無, 手術例の Shamblin 分類, 術前栄養動脈塞栓の有無, 合併症や再発, 別部位への腫瘍形成などである.

### III. 研究結果

#### 1. 頸動脈小体腫瘍の全国調査(予備調査)

全国 635 の耳鼻咽喉科専門医認定研修施設に調査を依頼し, 316 施設から回答を得た(回収率 49.8%). 本邦での過去 20 年間の頸動脈小体腫瘍の全体症例数は 112 施設で 399 症例が経験された. そのうち手術を行ったものは 194 例, 経過観察が 205 例であった. 両側発症例は 35 例, 家族内発症例は 27 例であった.

2. 登録症例回答を得た施設のうちで症例調査が可能な施設から過去 20 年間の頸動脈小体腫瘍について自験例 11 例を含めた 165 例(両側発症が 15 人いたため 150 人分)の症例調

査票を回収した。25施設から150例の症例が登録され、詳細な検討を行った。

### 3. 登録症例150例の検討

- 1) 年齢性別分布：10歳代から70歳代までの年代で10歳代（男性1症例）と30歳代（男性11症例，女性10症例）以外では女性の症例数（87例）が男性の症例数（63例）を上回っていた。年齢では50歳代に多く，平均年齢は48歳であった。
- 2) 主訴：最も多かったのが頸部腫瘍83.3%で，次いで偶発的発見9.3%であった。多くは無痛性の腫瘍であったが有痛性のものは2.7%であった。平均病悩期間は46ヶ月であった。
- 3) 家族例：一親等に家族例のある症例は18例（12%）に認められた。また家族例の中で両側頸動脈小体腫瘍症例は2例であった。二親等，三親等，四親等に家族例を認める症例はそれぞれ1例ずつ認めた。家族内発症かつ両側発症は1例であった。家族内発症例のなかでは親子関係，特に父親との家族内発症例が最多の5例であり，兄弟間では4例，父娘間が2例であった。
- 4) 地域分布：頸動脈小体腫瘍症例の分布には地域差が認められ，対人口比で岩手，長崎，宮城，東京，兵庫の順で頻度が高かった。
- 5) 手術症例：手術症例は98例（両側発症が4人いるため94人），両側発症例は4例であった。手術症例において術前血管塞栓術を行ったのは53例中43例であった。
- 6) 手術98腫瘍/94例におけるShamblin分類の内訳はtype I 23例，type II 59例，type III 12例，分類無回答4例であった。
- 7) 合併症・悪性例：150症例中リンパ節転移や遠隔転移は7例（4.7%）に認められた。褐色細胞腫の合併は6例で，そのうち悪性褐色細胞腫の合併は2例であった。
- 8) 両側副腎褐色細胞腫+延髄血管芽腫+Von Hippel Lindau+網膜芽腫を合併している症例が1例認められた。機能性と考えられる頸動脈小体腫瘍は1例であった。
- 9) Shamblin分類ごとに術前栄養動脈塞栓術の有効性について，手術時間と出血量の比較を行ったところ，栄養動脈塞栓術と手術時間の間には相関が無かったが，Shamblin分類Type IIでは栄養動脈塞栓術を行った群が有意に出血量が少なかった。
- 10) Shamblin分類Type Iでは頸動脈の合併切除を行った症例は無かったが，Type IIでは59例中21例が，IIIでは12例中12例が外頸動脈を合併切除しており，また，IIの2例，IIIの10例が内頸動脈を合併切除して再建術を行っていた。
- 11) 切除術後の合併症について検討したところ，99例中55例で合併症が出現しており，最も多かったのは迷走神経麻痺の22例，ついで舌下神経麻痺の18例であった。

## IV. 結 語

本研究によって本邦の頸動脈小体腫瘍患者の年齢，性別，家族内発症の有無，症例の地域分布，画像上の大きさ，手術の有無，手術例のShamblin分類，術前栄養動脈塞栓の有無とその出血量の抑制に対する有効性，合併症や再発，別部位への腫瘍形成などが明らかになった。

特に，症例の地域分布においては明らかな地域差が認められた。岩手，宮城，長崎ではその人口に比して患者数が多く頸動脈小体腫瘍患者の多いことが分かった。今後は今回判明した頸動脈小体腫瘍患者の遺伝子の変異を検出することで本邦での本疾患の理解に大きく貢献すると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 坂田 清美 (衛生学公衆衛生学講座)

副査 特任准教授 石田 和之 (病理診断学講座)

副査 准教授 平海 晴一 (耳鼻咽喉科学講座)

頸動脈小体腫瘍は頸動脈分岐部にできる傍神経節腫で、稀な疾患であるため、日本における実態は不明である。本研究論文は本邦での頸動脈小体腫瘍の実態を明らかにするために日本頸動脈小体腫瘍研究会 (JCBTRG) を組織し、日本で初めて全国の耳鼻咽喉科専門医研修施設 (635 施設) にアンケート調査を行い詳細に検討した論文である。アンケートでは 316 施設から回答を得た。また、症例調査が可能な施設から過去 20 年間の頸動脈小体腫瘍について自験例 11 例を含めた 165 例 (両側発症もあるため 150 人分) の症例調査票を得たので報告する。

全体症例数は 399 例, そのうち手術を行ったものは 194 例, 経過観察が 205 例であった。両側発症例は 35 例, 家族内発症例は 27 例であった。

症例調査票では症例について詳細を知ることができた。症例の平均年齢 48.0 歳であり多くの年代で女性の症例数が男性の症例数を上回る結果であった。手術症例は 98 例, 経過観察症例が 67 例であり, 両側発症例は 15 例, 家族内発症例は 18 例であった。家族内発症かつ両側発症は 2 例であった。症例登録を行った県ごとに人口 100 万人単位で罹患数を検討すると岩手県 9 人, 長崎県 7 人, 宮城県 4 人, 東京都 4 人, 兵庫県 3 人と地域差が認められた。

本論文は頸動脈小体腫瘍における実態を明らかにし, 栄養血管の同定など手術における有益な知見を示した研究といえる。学位に値する論文である。

## 試験・諮問の結果の要旨

頸動脈小体腫瘍の疫学像を記述するために必要な横断研究における選択バイアス, 情報バイアスの対策および評価の方法について試問し, 適切な回答を得た。学位に値する学識と指導能力を有することを認めた。また, 学位論文の作成にあたって, 剽窃, 盗作等の研究不正は無いことを確認した。

## 参考文献

- 1) A disintegrin and metalloproteinase 17 (ADAM17) mediates epidermal growth factor receptor transactivation by angiotensin II on hepatic stellate cells (池田文, 他 9 名と共著)  
Life Sciences 97 巻, 1 号 (2014) : p137-144.
- 2) 耳下腺に発生しリンパ節病変を伴った MALT リンパ腫の 1 例 (池田文, 他 6 名と共著) 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 89 巻, 2 号 (2017) : p183-186.