

令和元年11月21日

副甲状腺を同定する簡便で確実かつ安価な方法を開発！ ～ 甲状腺手術後の副甲状腺機能低下症の発生率低下に期待 ～

名古屋大学医学部附属病院乳腺・内分泌外科の菊森 豊根 講師らの研究グループは、甲状腺癌の手術の際、偶発的に摘出された副甲状腺を同定する病理検査に代わる簡便で確実かつ安価な方法を開発しました。

甲状腺癌の罹患率は年々上昇傾向にあり、それに伴って、甲状腺切除の手術数も増加しています。甲状腺手術特有の術後の合併症として副甲状腺機能低下症が知られています。永続的な副甲状腺機能低下症を来すと、手足のしびれやテタニー（筋肉のけいれん）などの非常にやっかいな症状に悩まされます。これは、甲状腺を摘出する際に、副甲状腺と一緒に摘出されてしまうことが原因とされており、摘出されてしまった副甲状腺を自家移植（自分の体に戻すこと）することが、この合併症を回避する重要な手段とされています。

副甲状腺は非常に小さな臓器で、肉眼的に脂肪や甲状腺と区別することが難しいです。同定方法としては、手術中に摘出された副甲状腺と思われる組織の一部を迅速に病理検査し、副甲状腺であるか否かを診断する必要があり、そのためには、病理医が不可欠となります。

しかし、我が国を含め病理医不足は深刻で、甲状腺の手術を実施する施設でも病理医不在の施設が多数あるのが現状です。そのような状況では副甲状腺の確実な同定ができないまま、自家移植が行われ、実際には副甲状腺が移植されていない可能性もあります。

甲状腺癌の手術中の迅速な病理検査に代わる方法として、摘出した副甲状腺のごく一部をすりつぶして生理食塩水に溶かし、その液中のAST（GOT）とLDH（ごく一般的な血液検査項目）を測定し、その比をとることにより確実に副甲状腺と他の組織を判別する方法を開発しました。この方法により、病理医不在施設においても、副甲状腺を同定確認する手段が得られ、確実な自家移植が可能となり、ひいては、手術後の副甲状腺機能低下症の発症頻度をおさえる可能性が示されました。この方法はどの病院でも実施可能であり、加えて安価であるため、我が国だけでなく諸外国においても波及することが期待されます。

本研究成果は、2019年11月18日（米国東部時間）に「Surgery」に掲載されました。

ポイント

- 甲状腺手術後の副甲状腺機能低下症を来さないようにするには、偶発的に摘出された副甲状腺を確実に体内に戻す必要があり、摘出された副甲状腺を同定する(本当に副甲状腺かどうかを確認すること)ために迅速病理検査(顕微鏡による病理医の術中診断)が必要だった。
- 手術中に摘出された副甲状腺を同定する新たな方法を開発した。
- この方法では標準的な方法である迅速病理診断と同等の精度が得られた。
- 常勤病理医不在の医療機関でも簡便、安価に副甲状腺を同定することが術中に可能となった。
- この方法により甲状腺の手術後の副甲状腺機能低下症の発生率を低下させる可能性がある。

1. 背景

画像検査の発展により甲状腺癌の判明が増え、それに伴い甲状腺に対する手術数が増加の一途をたどっています。甲状腺手術の術後合併症の一つとして副甲状腺機能低下症があり、手足のしびれや筋肉のけいれん(テタニーと言います。)を来すことで、生活の質を落とします。永続的な低下症になった場合、生涯にわたりカルシウムやビタミンDの補充が必須となり、医療資源の消費の増大、経済的損失も招きます。この副甲状腺機能低下症を起こさないためには、手術で摘出された組織から副甲状腺を同定し、自家移植(自分の筋肉内に戻すこと)することが非常に重要です。しかし、病理医不足により副甲状腺を同定できず、自家移植がうまく行われなかったため術後合併症の頻度が高くなっている可能性があります。

そこで、病理学的診断に代わり、手術中に実施可能な副甲状腺を同定する方法が必要と考えました。そのような方法が開発されれば、世界的に病理医が不足している状況において、手術後の副甲状腺機能低下症の発生率を低下できる可能性があります。

2. 研究成果

副甲状腺は図1で示されるように甲状腺の背側に通常4個(矢印)ありますが、その大きさは米粒大で、色調も脂肪に非常に似ており、肉眼的に判別することは経験豊富な外科医でも困難なことがしばしばあります(図2)。甲状腺を摘出すると、同時に副甲状腺が摘出されることがあります。特に、癌の手術の際にはリンパ節を切除するために一緒にとれてしまうことが多々あります。摘出されてしまった組織から副甲状腺を同定する方法は、迅速病理診断が一番確実とされていますが、病理医が常勤していない施設では、常時の診断が可能ではありません。

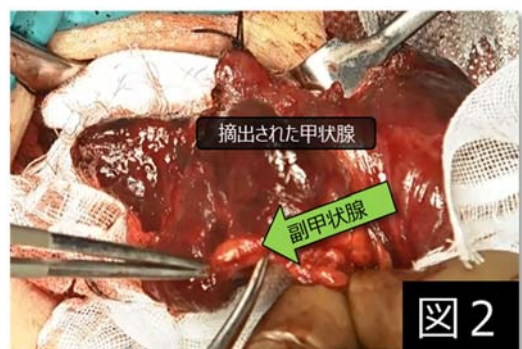
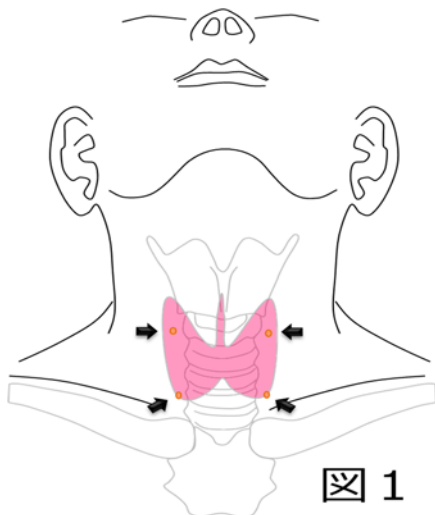


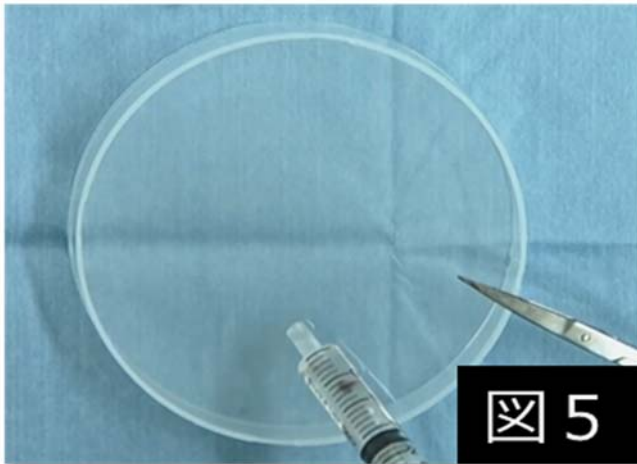
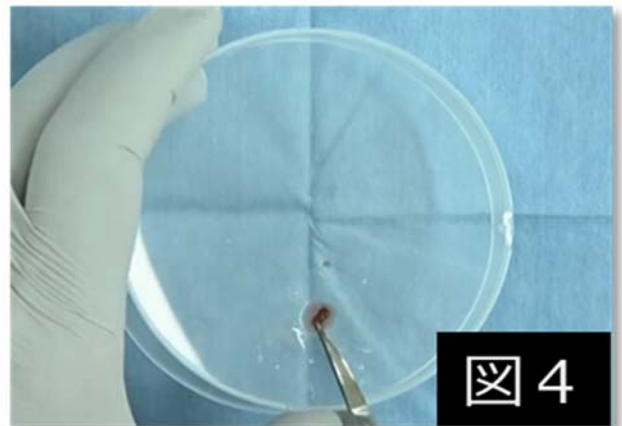
図 1 : 副甲状腺の位置、甲状腺の背側に通常 4 つ存在する 図 2 : 摘出された甲状腺に付着した副甲状腺

一方、副甲状腺細胞にはミトコンドリアが非常に豊富であることが知られています。ミトコンドリアは細胞の発電所と例えられているように、糖分と酸素を利用してエネルギーを生み出しています。そこでは AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) という酵素がエネルギー産生システムのなかで非常に重要な役割を果たして、豊富に存在しています。一方、LDH (乳酸脱水素酵素) はどの細胞にも普遍的に存在している酵素で、やはり細胞内におけるエネルギー産生にかかわっています。これらの酵素は、検診でも必ず測定される項目で、どの病院でも安価に測定可能です。そこで、こうした状況をふまえ、摘出された組織中の AST と LDH の比 (AST/LDH 比) を計算することにより、副甲状腺を他の組織と区別できるのではないかと仮定しました。

肉眼的におそらく副甲状腺と思われる組織を切除甲状腺およびリンパ組織から摘出し (図 3)、その内のごく一部 (1~2 ミリ角) を細かく刻み (図 4)、生理食塩水に溶かします (図 5)。この操作により組織に含まれている AST や LDH が生理食塩水中に遊離します。それを一般の血液と同様に検査に提出します (図 6)。

グラフ (図 7) で示されるように副甲状腺の AST/LDH 比は明らかに他の組織より高く、0.27 を閾値とすることにより、完全に判別することが示されました。

この結果から、手術中に簡便かつ安価に摘出された副甲状腺を判別することが可能となりました。病理医の診断に匹敵する精度で副甲状腺を同定判別することができることは、病理医不在施設においても、摘出された組織の中から確実に副甲状腺を同定判別し、確実に自家移植できることにつながり、その結果、術後の合併症である副甲状腺機能低下症の発生頻度を低下させることが期待されます。



検体処理手順

- 図 3 : 手術で摘出された組織から分離した副甲状腺と思われる組織
- 図 4 : 1-2 ミリ角の組織を分離した組織から切り取り、細かく刻む
- 図 5 : 1~1.5mL の生理食塩水に溶かす
- 図 6 : 一般血液検体と同様に生化学的検査に提出

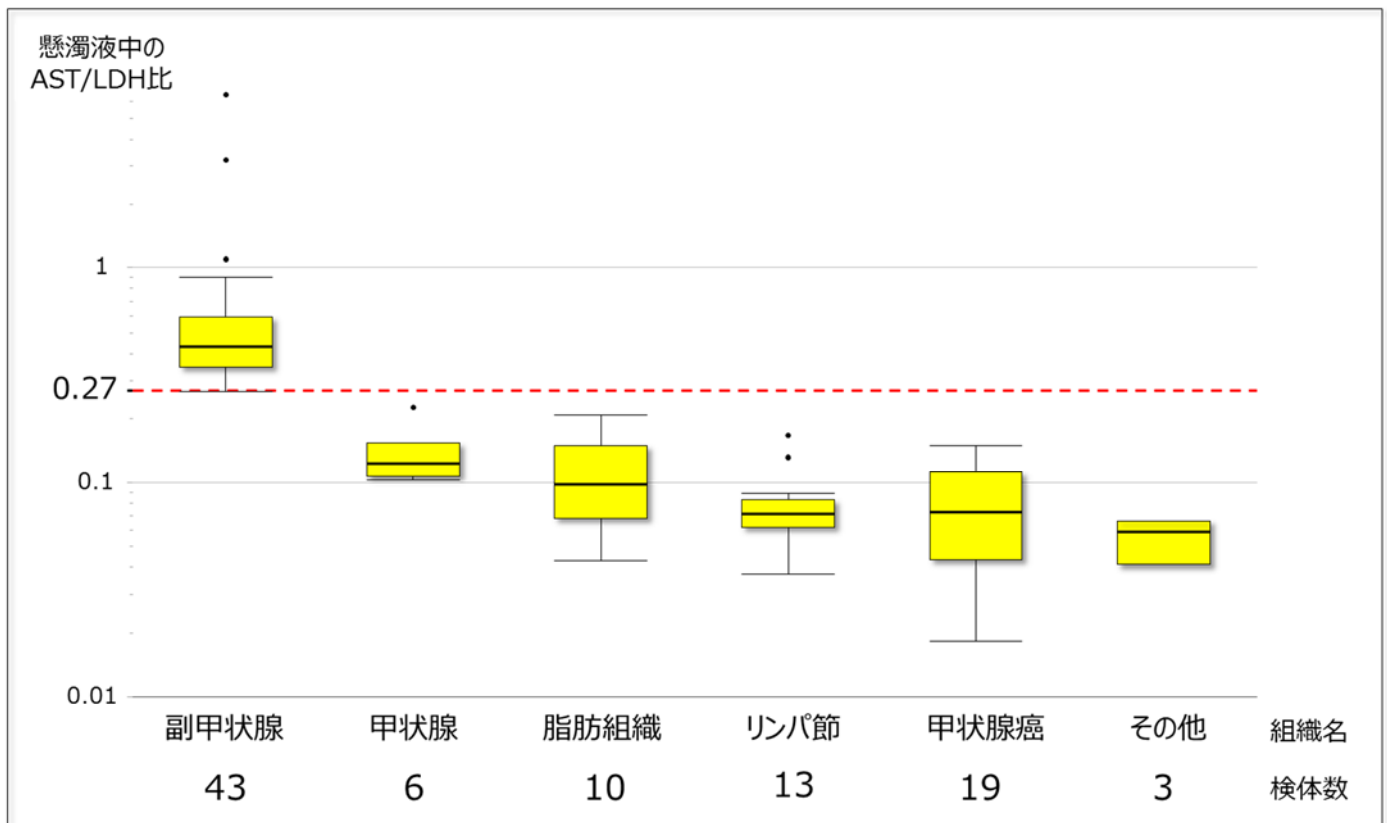


図 7

図 7：各組織の懸濁液中の AST/LDH 比を示したグラフ

懸濁液中の AST/LDH 比を対数的に表す

黄色の四角が全体の上 4 分の 1 から 4 分の 3 の範囲を示します。四角の中の太い横棒は中央値を示します。四角の上下にある横棒は最大値と最低値を示します。黒い点は統計学的に判断して外れ値を示します。赤の点線は副甲状腺と他の組織を区別する閾値 (0.27) を示しています。

3. 今後の展開

本研究では、副甲状腺を非常に簡便で確実かつ安価に、更に最も重要な点として、病理診断なしで同定できることが示されました。実際の臨床に応用するために手術室等に設置できる POCT (臨床現場即時検査) 機器でも再現可能であることを確認していく予定です。

また、世界的に病理医は不足しており、特に発展途上国で顕著です。また、甲状腺癌に対する手術は画像検査の発展に伴い増加の一途をたどっています。甲状腺手術において副甲状腺を確認することは非常に重要ですが、病理医不足により副甲状腺を同定できずに手術が行われ、術後合併症の頻度が高くなっている可能性があります。今回の研究成果を世界に発信することにより、術後の副甲状腺機能低下症を発生率低下させることが期待されます。

4. 用語説明

※ 1 副甲状腺：甲状腺の背側にあり、副甲状腺ホルモンを分泌しています。副甲状腺ホルモンは血液中のカルシウム濃度のコントロールに非常に重要な役割を果たしています。

※2 術中迅速病理診断：手術中に提出された標本（臓器の一部など）を特殊な方法により顕微鏡で観察出来る標本にして、病理医が良悪性の判定や、提出された組織が何であるかを判定する検査します。所要時間は15分から30分程度です。（施設により異なります。）

5. 発表雑誌

掲載紙：Surgery

論文名：Robust, quick and convenient intraoperative method to differentiate parathyroid tissue

著者：Toyone Kikumori, MD, PhD, Takahiro Inaishi, MD, Noriyuki Miyajima, MD, Masahiro Shibata, MD, PhD, Dai Takeuchi, MD

所属：Department of Breast and Endocrine Surgery, Nagoya University Hospital

DOI：10.1016/j.surg.2019.09.025

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Surg_191122en.pdf