



Intraoperative quantitative assessment of parathyroid blood flow during total thyroidectomy using indocyanine green fluorescence imaging – surgical strategies for...

入谷, 啓介

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2023-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8495号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100482243>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Intraoperative quantitative assessment of parathyroid blood flow during total thyroidectomy using indocyanine green fluorescence imaging - surgical strategies for preserving the function of parathyroid glands

甲状腺全摘術における ICG 蛍光法を利用した副甲状腺血流の定量評価
～副甲状腺機能温存のための手術戦略～

入谷 啓介, 手島 直則, 下田 光, 四宮 弘隆, 大月 直樹, 丹生 健一

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
耳鼻咽喉科頭頸部外科学
(指導教員：丹生健一教授)

Keisuke Iritani

入 谷 啓 介

<背景>

副甲状腺機能低下症は甲状腺癌に対する手術において代表的な手術後合併症であり、手術中に副甲状腺組織の血流を保ちながら温存することは機能温存において極めて重要である。しかしながら、副甲状腺組織は傍気管部脂肪組織に埋没かつ色調が類似しており、また非常に微小であるため、その同定や組織の血流を保ちながらの温存は困難であることが多い。現状では、手術中の副甲状腺の同定および血流評価は、肉眼的な色調により判断するしかない。術中迅速診断によって病理学的に副甲状腺組織を確認後、筋組織に植込する方法は有用であるが、この方法では組織の一部を切除することにより血流が阻害され、結果が判明するまでに時間を要し、コスト面でも課題があり、また副甲状腺機能が一度低下したあとに回復するまでに通常数週間を要するという問題がある。

2011 年、Paras らは副甲状腺組織の内因性自家蛍光を発見した。副甲状腺は 785 nm の励起光を照射すると 822 nm にピークを持つ内因性自家蛍光を発するという性質があるというものである。このことを応用し近年、術中の副甲状腺の同定に赤外線観察装置を用いて内因性自家蛍光を検出することの有効性が報告されている。同様に、インドシアニングリーン (ICG) は近赤外光 (760 nm) の照射により約 830 nm にピークを持つ蛍光を発することが知られており、ICG で染色された組織は、近赤外線観察装置を用いて手術中に可視化することができる。現在、この方法は、動脈血流の評価に広く臨床応用されている (ICG 蛍光法)。副甲状腺保存における ICG の使用に関する研究は数多く報告されているが、客観的な評価方法はまだ確立されていない。

我々は、甲状腺全摘術の際に副甲状腺機能を温存する安全で信頼性の高い術式を開発するために、術後の副甲状腺機能に影響を与える因子と ICG 蛍光法の有効性を検討した。本報告では、手術方法、術後の副甲状腺機能と臨床的要因の相関、ICG 蛍光法の所見について報告し、さらに、術後の副甲状腺機能を予測する客観的な指標を提案する。

<方法>

・症例

2020 年 1 月から 2020 年 12 月に神戸大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科で甲状腺乳頭癌と診断され、ICG 蛍光法による副甲状腺の *in situ* な温存と両側中心頸部郭清 (CND) を伴う甲状腺全摘術を施行した 21 例について後方視的検討を行なった。臨床的適応がある場合は外側頸部郭清 (LND) も行った。

・副甲状腺血流温存のための手術手技

すべての甲状腺切除術で両側の **Central Neck Dissection(CND)**を併施した。副甲状腺上腺への血液供給は、明らかな腫瘍の浸潤を認めない場合に保存した。甲状腺上極を露出し、近赤外線カメラで自家蛍光を観察し、副甲状腺の局在を確認した。自家蛍光の観察には **VISERA ELITE II®** (オリンパス) を 7 名に、**PDE-neo®** (浜松ホトニクス) を他の 14 名に使用した。海外からの報告をもとに、副甲状腺への血流を維持するため、甲状腺全摘術の際は **meticulous capsular dissection** を行った。この操作では、甲状腺の血管は、その切除の際に甲状腺被膜の近傍で処理

する必要がある。1 例を除き、副甲状腺下腺は **CND** の郭清組織とともに切除された。切除した副甲状腺組織は、術中凍結切片で病理学的に確認した後、可能であれば胸鎖乳突筋に自家移植した。

・ ICG 蛍光法

甲状腺を全摘出した後、温存した副甲状腺への血流を評価した。まず **ICG** を用いずに近赤外線カメラで保存した副甲状腺を観察した。次に麻酔科医により **ICG** を静脈内投与し、副甲状腺の蛍光強度を記録した。蛍光の強度の解析には **ROIs®**（浜松ホトニクス）を使用した。保存された副甲状腺の領域で最も高い蛍光強度を観察し、**ICG** 注入後の最大強度を **ICG** 注入前の強度で割った値として最大強度比 **Maximum Intensity Ratio (MIR)** を定義した。本研究では、手術中に得られた動画からレトロスペクティブに **ROIs®**を用いて副甲状腺の蛍光強度を解析し、**MIR** を算出した。

・ 患者の管理およびフォローアップ

術後 1 日目（**POD1**）に術後血清カルシウムおよびインタクト副甲状腺ホルモン（**iPTH**）値を測定した。術後の副甲状腺機能低下症は、**POD1** の **iPTH** 濃度が **15pg/ml** 未満と定義した。**POD1** で副甲状腺機能低下症が認められた場合、術後 3 ヶ月目に再度 **iPTH** を測定した。

< 結果 >

・ 臨床的特徴と術後の副甲状腺機能との相関性

術後副甲状腺機能低下症は 21 例中 10 例で認められた。単変量統計解析では、**LND**（**LND** なし vs 片側/両側 **LND**）が術後副甲状腺機能低下症の発症率と有意に関連することが示された。

・ 蛍光強度と術後副甲状腺機能

Spearman 相関検定では、**MIR** と **iPTH** 値の間に相関が認められた（ $\rho=0.455$ 、 $P=.0047$ ）。術後副甲状腺機能低下症の発症予測に対する **MIR** の有用性を評価するために、**ROC** 曲線解析を行った。**MIR** の至適カットオフ値は 2.14 で、**AUC=0.904**（感度：0.769、特異度：1.00）であった。

< 考察 >

副甲状腺機能低下症は甲状腺手術の代表的な術後合併症の一つであり、**CND** を行くと副甲状腺機能低下症のリスクはさらに高くなる。手術中に副甲状腺の血流を維持することは、その機能維持のために非常に重要である。本研究のオリジナリティは、手術翌日の副甲状腺機能低下症の危険因子を分析し、術中に副甲状腺血流が保てるかどうかを客観的に判断する指標を考案したことにある。

我々は **CND** を伴う甲状腺全摘術を受けた 21 例の **POD1** における術後副甲状腺機能低下症の

危険因子を検討した。LND は術後副甲状腺機能低下症の危険因子であることが示唆された。

近年、術中の副甲状腺の同定に関して副甲状腺組織に特異的な自家蛍光を、血流評価には ICG 蛍光法を利用することの有用性に関する報告が増加している。両者の発光は異なるものだが、波長が近いため、同じ近赤外装置で両者を観察することが可能である。ICG 蛍光法に関する報告で代表的なものは副甲状腺の血流を視覚的スコアで評価するものである。しかしこれは術者の主観的判断に基づくものであり、血流を定量的に評価する客観的な指標ではない。Noltes らは副甲状腺血流の評価において ICG 蛍光の客観的な指標を提案したが、この指標は術中リアルタイムではなく術後に測定されるという課題があった。そこで本研究では、術中に副甲状腺の血流を予測する客観的な指標を確立するために、ROIs®を用いて測定する ICG 注入前後の最大輝度の比に着目した。その結果、最も灌流された副甲状腺の血流量の指標である MIR が、術後 1 日目の iPTH 値と相関があることが示された。この方法の最大の利点は、術中に温存した副甲状腺の血流を速やかに定量化し、術後の副甲状腺機能を高い精度で予測できることである。

当科では甲状腺乳頭癌に対する甲状腺全摘術では、両側 CND を同時に行っている。これは中心リンパ節転移を抑制できるメリットがある反面、下副甲状腺を温存できないというデメリットがある。そのため、下副甲状腺を筋肉内に移植しており、この方法で永久的な副甲状腺機能低下症をできるかぎり予防している。本研究の結果を踏まえ、ICG 造影による赤外線観察に基づく副甲状腺機能温存のための手術戦略を以下のように提案する。甲状腺の上極まで露出した後、近赤外線カメラで観察した自家蛍光で副甲状腺の位置を確認する。甲状腺全摘後、ICG 蛍光法の結果、MIR が 2.14 以上であれば、保存されている PTG への血流は保存されていると考えてよく、MIR が 2.14 未満であれば、in situ に保存されている副甲状腺への血流は不十分であると考ええる。MIR の結果にかかわらず、両側 CND を行う場合、下側の副甲状腺への血流を保存することは困難であるため、下腺および切除された上腺、血流不良と判断した上腺は永続的副甲状腺機能低下症を防ぐために自家移植する。

しかし、この研究にはいくつかの limitation がある。第一に、この研究は限られた症例数の後方視的な研究であることである。ICG 蛍光法の有用性について決定的な結論を出し、MIR のカットオフ値を決定するためには、多数の患者からなる多施設共同前向き研究を検討する必要がある。第二に、異所性の副甲状腺が存在する可能性を排除できないことである。もう一つの limitation は、in situ に保存された副甲状腺、筋肉内移植された副甲状腺、切除され標本で確認された副甲状腺の合計数が 4 個に満たない患者が存在することである。その原因は、1) 主に中心部のリンパ節が多いため下部の副甲状腺が温存できなかった、2) 甲状腺内の副甲状腺、3) 異所性の副甲状腺の存在 と推測される。理想的には全例で 4 つの副甲状腺を確認することが望ましいが、今回のレトロスペクティブスタディでは中心リンパ節転移が多発する可能性があり、困難であると思われた。

< 結論 >

甲状腺全摘術において安全かつ確実に副甲状腺機能を温存するための手術戦略を開発するため

に、術後の副甲状腺機能に影響を与える因子と ICG 蛍光法の有効性を検討した。単変量統計解析により、LND は甲状腺全摘術後の術後副甲状腺機能低下症の発生率と有意に関連することが示された。ICG 注入後の最大蛍光強度を ICG 注入前の蛍光強度で割った値である MIR は、術後の副甲状腺機能予測に有用であることが示唆された。MIR が 2.14 以下の場合、温存した副甲状腺の血液供給が不十分であると考えられるべきである。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3239 号	氏 名	入 谷 啓 介
論 文 題 目 Title of Dissertation	<p>甲状腺全摘術における ICG 蛍光法を利用した副甲状腺血流の 定量評価 ～副甲状腺機能温存のための手術戦略～</p> <p>Intraoperative quantitative assessment of parathyroid blood flow during total thyroidectomy using indocyanine green fluorescence imaging - surgical strategies for preserving the function of parathyroid glands</p>		
審 査 委 員 Examiner	<p>主 査 掛 地 吾 弘 Chief Examiner</p> <p>副 査 江 口 本 良 平 Vice-examiner</p> <p>副 査 明 石 早 也 Vice-examiner</p>		

(要旨は1, 0 0 0字～2, 0 0 0字程度)

【背景】副甲状腺機能低下症は甲状腺癌に対する手術において代表的な手術後合併症であり、手術中に副甲状腺組織の血流を保ちながら温存することは機能温存において極めて重要である。2011年、Parasらは副甲状腺組織の内因性自家蛍光を発見した。我々は、甲状腺全摘術の際に副甲状腺機能を温存する安全で信頼性の高い術式を開発するために、術後の副甲状腺機能に影響を与える因子とICG蛍光法の有効性を検討した。

【方法】神戸大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科で甲状腺乳頭癌と診断され、ICG蛍光法による副甲状腺の *in situ* な温存と両側中心頸部郭清（CND）を伴う甲状腺全摘術を施行した 21 例について後方視的検討を行なった。

すべての甲状腺切除術で両側の Central Neck Dissection(CND)を併施した。甲状腺上極を露出し、近赤外線カメラで自家蛍光を観察し、副甲状腺の局在を確認した。保存された副甲状腺の領域で最も高い蛍光強度を観察し、ICG 注入後の最大強度を ICG 注入前の強度で割った値として最大強度比 Maximum Intensity Ratio (MIR) を定義した。

術後 1 日目 (POD1) に術後血清カルシウムおよびインタクト副甲状腺ホルモン (iPTH) 値を測定した。術後の副甲状腺機能低下症は、POD1 の iPTH 濃度が 15pg/ml 未満と定義した。POD1 で副甲状腺機能低下症が認められた場合、術後 3 ヶ月目に再度 iPTH を測定した。

【結果】術後副甲状腺機能低下症は 21 例中 10 例で認められた。単変量統計解析では、LND (LND なし vs 片側/両側 LND) が術後副甲状腺機能低下症の発症率と有意に関連することが示された。Spearman 相関検定では、MIR と iPTH 値の間に相関が認められた ($\rho=0.455$, $P=.0047$)。術後副甲状腺機能低下症の発症予測に対する MIR の有用性を評価するために、ROC 曲線解析を行った。MIR の至適カットオフ値は 2.14 で、 $AUC=0.904$ (感度：0.769、特異度：1.00) であった。

【考察】本研究のオリジナリティは、手術翌日の副甲状腺機能低下症の危険因子を分析し、術中に副甲状腺血流が保てるかどうかを客観的に判断する指標を考案したことにある。我々は CND を伴う甲状腺全摘術を受けた 21 例の POD1 における術後副甲状腺機能低下症の危険因子を検討した。LND は術後副甲状腺機能低下症の危険因子であることが示唆された。近年、術中の副甲状腺の同定に関して副甲状腺組織に特異的な自家蛍光を、血流評価には ICG 蛍光法を利用することの有用性に関する報告が増加している。両者の発光は異なるものだが、波長が近いと、同じ近赤外装置で両者を観察することが可能である。本研究では、術中に副甲状腺の血流を予測する客観的な指標を確立するために、ROIs®を用いて測定する ICG 注入前後の最大輝度の比に着目した。その結果、最も灌流された副甲状腺の血流量の指標である MIR が、術後 1 日目の iPTH 値と相関があることが示された。

この方法の最大の利点は、術中に温存した副甲状腺の血流を速やかに定量化し、術後の副甲状腺機能を高い精度で予測できることである。

甲状腺全摘術では、両側 CND を同時に行っている。これは中心リンパ節転移を抑制できるメリットがある反面、下副甲状腺を温存できないというデメリットがある。そのため、下副甲状腺を筋肉内に移植しており、この方法で永久的な副甲状腺機能低下症をできるかぎり予防している。本研究の結果を踏まえ、ICG 造影による赤外線観察に基づく副甲状腺機能温存のための手術戦略を以下のように提案する。甲状腺の上極まで露出した後、近赤外線カメラで観察した自家蛍光で副甲状腺の位置を確認する。甲状腺全摘後、ICG 蛍光法の結果、MIR が 2.14 以上であれば、保存されている副甲状腺への血流は保存されていると考えてよく、MIR が 2.14 未満であれば、in situ に保存されている副甲状腺への血流は不十分であると考ええる。MIR の結果にかかわらず、両側 CND を行う場合、下側の副甲状腺への血流を保存することは困難であるため、下腺および切除された上腺、血流不良と判断した上腺は永続的副甲状腺機能低下症を防ぐために自家移植する。

【結論】甲状腺全摘術において安全かつ確実に副甲状腺機能を温存するための手術戦略を開発するために、術後の副甲状腺機能に影響を与える因子と ICG 蛍光法の有効性を検討した。単変量統計解析により、LND は甲状腺全摘術後の術後副甲状腺機能低下症の発生率と有意に関連することが示された。ICG 注入後の最大蛍光強度を ICG 注入前の蛍光強度で割った値である MIR は、術後の副甲状腺機能予測に有用であることが示唆された。MIR が 2.14 以下の場合、温存した副甲状腺の血液供給が不十分であると考えられるべきである。

以上、本研究は、甲状腺全摘術において、ICG 蛍光法を利用した副甲状腺機能を温存する手段を明らかにした。ICG を用いて血流を評価し、副甲状腺機能低下症を防ぐ指標の最適カットオフ値など重要な知見を得ており、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。