

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 高橋 剛史  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大博 (医) 第 1824 号  
学位授与の日付 令和 4 年 9 月 20 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当  
博士論文名 Near-Infrared Fluorescence Imaging in the Identification of Parathyroid Glands in Thyroidectomy.  
(甲状腺手術における近赤外線装置を用いた副甲状腺の同定に関して)

論文審査委員 主査 教授 松田 健  
副査 教授 曾根 博仁  
副査 准教授 曾束 洋平

### 博士論文の要旨

#### 背景と目的

甲状腺手術、特に甲状腺全摘術において、副甲状腺機能の温存に失敗した場合、術後低カルシウム血症となり、生涯に渡ってカルシウム調整の治療が必要となる。副甲状腺機能の温存のためには、副甲状腺を血管付きで温存または、一旦摘出後に血流の良い筋組織に埋め込む自家移植が必要であるが、これらの手技は、これまで術者の経験と技術に依存してきた。

2011 年、副甲状腺が近赤外線に励起され自家蛍光を発することが報告された。この蛍光特性はインドシアニングリーン (ICG) と類似しているため、センチネルリンパ節生検、術中胆管造影、静脈流血管造影の評価などに用いられてきた ICG の近赤外蛍光イメージング (Near-infrared fluorescence imaging : NIFI) が、近年、副甲状腺探索や同定目的に使用されつつある。本研究では、組織学的に証明された検体を用い、NIFI による副甲状腺の診断の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を頭頸部癌専門医の視診による従来法と比較して検討した。また、甲状腺切除標本において、自家移植の対象となる偶然に切除された副甲状腺を発見する NIFI の精度を検証した。

#### 方法

2019 年 7 月から 12 月に、新潟大学医歯学総合病院の耳鼻咽喉科において、甲状腺手術をおこなった 36 例を対象とした。使用した NIFI は浜松ホトニクス社の PDE-Neo である。まず、頭頸部外科専門医の目視による従来法で副甲状腺 (n=28) およびリンパ節 (n=32) とと思われる組織を同定・摘出した。さらに、切除した甲状腺標本に付着する副甲状腺と思われる組織を目視による従来法、次いで NIFI を用いて最終的に 15 個同定した。これら 75 検体について、術者の診断 (副甲状腺 あるいは非副甲状腺) を記録し、次いで、各検体の自家蛍光を測定した。最後に組織学的評価を行った。

#### 結果

目視による従来法および NIFI による副甲状腺の組織診断の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ 100%/97.1%、85.0%/87.5%、85.4%/87.2%、100%/97.2%であり、両法に統計学的な有意差は認めなかった。一方、

甲状腺摘出標本から副甲状腺を発見する際のNIFIの感度(82.9%)は、目視による従来法の感度(61.0%)より有意に高かった。NIFIを用いた場合、組織判定における偽陰性検体は出血・うっ血や厚い結合組織による被覆がみられ、偽陽性検体では電気凝固組織を多く認めた。

#### 考察

本研究では、NIFIの結果(自家蛍光陽性または陰性)と病理診断の結果を比較した。副甲状腺組織を診断するためのNIFIと頭頸部外科専門医の目視による従来法の精度を比較した結果、NIFIに基づく予測能力は、従来法に優るものではなく、NIFIは甲状腺手術に習熟した外科医にとって、副甲状腺やその他の組織の識別にさらなる利益をもたらさないことが示唆された。しかし、申請者らは、NIFIは経験の浅い外科医に経験豊富な外科医と同じように副甲状腺を識別する能力を提供することにより、利益をもたらす可能性があると考えた。

NIFIの感度および陰性的中率は97%以上であるため、自家蛍光を欠く組織が副甲状腺である可能性は低いと確信できる。一方、特異度と陽性的中率は88%以下であったため、自家蛍光陽性の組織であっても副甲状腺以外の組織である可能性がある。この結果から、申請者らは、自家移植する場合には、迅速病理検査による副甲状腺の病理学的確認が必要であると考えた。

偽陰性および偽陽性例に関しては、組織学的に証明された35個の副甲状腺のうち、1腺のみ自家蛍光を認めず、この偽陰性例の組織学的検査では、副甲状腺内に大量の出血が認められた。赤血球中のヘモグロビンは吸光力が強いので、大量の腺内出血のある副甲状腺では、自家蛍光が減衰し、偽陰性を引き起こすと推測された。他の偽陰性例は、永久病理検査で発見された6腺であり、それらは目視とNIFI両方で発見することができなかった。これらの組織学的な特徴として厚い皮膜に覆われている、または血腫となっているという特徴を有していた。NIFIの偽陽性例は5例であり、これらの検体には血液の電気凝固組織が付着している傾向があった。この結果から申請者らは、偽陽性を減らすためには、手術中の出血をコントロールし、凝血塊が大量に付着することを避ける必要があると考えた。

副甲状腺の自家移植を目的とした甲状腺摘出検体でのNIFI評価では、36例中9例で10個の副甲状腺が追加で発見され、いずれも術者の視認では認識されることが判明した。6個の副甲状腺は術者の目視とNIFIで発見されず、永久病理検査で発見された。甲状腺切除検体での副甲状腺のNIFIを用いた発見率は82.9%であり、目視による従来法61.0%より有意に高率であった。したがって、NIFIは術者の目視よりも甲状腺摘出組織から副甲状腺を検出する能力が高い可能性があると考えた。NIFIを用いた副甲状腺探索は、簡単で、薬を使わず、患者に侵襲を与えない方法であることから、申請者らは、自家移植の対象となる偶発切除された副甲状腺の探索においてナビゲーションツールとなりうると思われた。

#### 審査結果の要旨

副甲状腺が近赤外線に励起され自家蛍光を発することが報告され、近赤外蛍光イメージング(Near-infrared fluorescence imaging: NIFI)が、近年、副甲状腺探索や同定目的に使用されつつある。本研究では、組織学的に証明された検体を用い、NIFIによる副甲状腺の診断の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を頭頸部癌専門医の視診による従来法と比較して検討した。また、甲状腺切除標本において、自家移植の対象となる切除された副甲状腺を発見するNIFIの精度を検証した。

新潟大学医歯学総合病院の耳鼻咽喉科において甲状腺手術をおこなった36例を対象として、副甲状腺、リンパ節計75検体で検討を行った結果、目視による従来法およびNIFIによる副甲状腺の組織診断の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ100%/97.1%、85.0%/87.5%、85.4%/87.2%、100%/97.2%であり、両法に統計学的な有意差は認めなかった。一方、甲状腺摘出標本から副甲状腺を発見する際のNIFIの感度(82.9%)は、目視による従来法の感度(61.0%)より有意に高かった。

NIFIに基づく予測能力は、熟練した専門医による識別より優れているとはいえないが、経験の浅い外科医に

経験豊富な外科医と同じように副甲状腺を識別する能力を提供することにより、利益をもたらす可能性があると考えられた。NIFI を用いた副甲状腺探索は、簡単で、薬剤を使わず、患者に侵襲を与えない方法であることから、自家移植の対象となる偶発切除された副甲状腺の探索においてナビゲーションツールとなりうる可能性を明らかにしたことに学位論文として価値を認める。