

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18306

研究課題名（和文）副甲状腺の自家蛍光を利用した探索システムの開発

研究課題名（英文）Development of a search system using parathyroid autofluorescence

研究代表者

高橋 剛史（Takahashi, Takeshi）

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：90849481

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：副甲状腺は甲状腺手術において温存することが求められるが、サイズが5mm大と小さく視診だけでは発見や確認が難しいため、近赤外線自家蛍光をもちいて甲状腺手術を行った。自家蛍光がある組織が副甲状腺であるという確定的な科学データが乏しかったため、蛍光のある物質を顕微鏡検査で確認し、副甲状腺かどうか判定した。その結果、自家蛍光のはっきりした組織は、副甲状腺であるという精度は十分に高く、発見や確認に役立つことが確認できた。さらに、自家蛍光を用いて発見できる副甲状腺数が増加することを確認し、英語論文として、国際誌に報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

副甲状腺は人体で最も小さい5mm程度の内分泌臓器であり、肉眼で発見することはとても難しい臓器です。今回検証を行った近赤外線自家蛍光を用いて、甲状腺手術を行った場合、術後副甲状腺機能低下症という生涯薬剤が必要な合併症を回避する可能性が高まることが期待できます。また、副甲状腺に病気を認める場合、手術で摘出する際の目印になることから、手術成功率の工場が見込まれます。

研究成果の概要（英文）：The parathyroid glands are required to be preserved in thyroid surgery, but since they are small (5 mm in size) and difficult to detect and confirm by visual examination alone, near-infrared autofluorescence was used in thyroid surgery. Since there was a lack of definitive scientific data that the tissue with autofluorescence was the parathyroid gland, we confirmed the fluorescent material by microscopic examination and determined whether it was the parathyroid gland or not. The results confirmed that tissues with clear autofluorescence were sufficiently accurate to be parathyroid glands and useful for detection and confirmation. Furthermore, we confirmed that the number of parathyroid glands that could be detected using autofluorescence increased, and the results were published in an international journal as an English-language article.

研究分野：頭頸部外科

キーワード：副甲状腺 甲状腺手術 頭頸部外科 近赤外線自家蛍光

## 1. 研究開始当初の背景

副甲状腺は体内のカルシウム調整に重要な役割を持つ、米粒大の非常に小さな内分泌臓器である。術中副甲状腺の視認は術者の経験に依存し、迅速病理検査しか確認する手立てがなかった。近年、赤外線に励起され副甲状腺が自家蛍光を発することが知られ、自家蛍光を観察することで副甲状腺を同定する試みが始まっている。われわれの使用経験では市販の赤外観察カメラシステムは副甲状腺の確認にある程度有効であるが、周囲組織に被覆された状態の副甲状腺を同定することは困難と感じている。術後副甲状腺機能低下症を防ぐためには、術中に血管付きで副甲状腺を温存することが第一であり、副甲状腺が露出される前に発見するための感度の高いシステムが必要と考えた。本研究では、まず現時点での赤外観察カメラシステムの副甲状腺同定の感度と特異度を明らかとし、さらに医工連携により副甲状腺に特化した励起光を同定し利用することで甲状腺手術において副甲状腺を確実に探索できる機器を開発する。

## 2. 研究の目的

現行の赤外観察カメラシステムの副甲状腺同定装置としての感度と特異度を明らかとすること、自家蛍光を定量化すること

副甲状腺同定に最適な励起光および蛍光波長を明らかとし、副甲状腺探索が可能な装置を作成すること

作成した装置を使用し、現行の装置に勝る感度が得られることを証明すること

## 3. 研究の方法

現行赤外観察カメラシステムを用いた正常副甲状腺診断の精度研究

現行の赤外観察カメラシステムでは、甲状腺や電気凝固した箇所、吸収系のバイクリル®が偽陰性として蛍光を発することが分かっており、リンパ節を正常副甲状腺として判定してしまう可能性も考えられる。また逆に、自家蛍光が微弱なため、正常副甲状腺を認識できず見落とす可能性もある。現行装置の副甲状腺同定における感度と特異度を算出するために、1)結合織に被覆された状態での蛍光の発見率、2)副甲状腺被膜が露出された状態での蛍光の発見率、3)自家移植例における、摘出後の蛍光認識率、4)副甲状腺近傍のリンパ節や脂肪、結合織などの蛍光確認率、5)摘出検体の病理学的確認、を行う。

現行赤外観察カメラシステムによる、自家蛍光の定量化

現行システムでは自家蛍光の有無の判定は主観に頼っている。検出精度をさらに向上させるために、正常副甲状腺組織、摘出リンパ節(コントロール組織)の蛍光強度を画像処理ソフト(Image J software: National Institutes of Health, Bethesda, MD)を用いて定量化し、副甲状腺と判定するための蛍光強度の閾値を決定する。

副甲状腺診断のための至適励起光波長の決定

現行より感度の高いシステム開発のために、副甲状腺組織の自家蛍光に特化した至適励起光を決定する。副甲状腺腫瘍組織を利用して、人体に害なく利用可能な可視光から近赤外線までの波長帯の励起光を網羅的に投射し、発生する蛍光を調査する。光の侵入長は、波長に依存する。光物理化学的手法として、可視域～赤外域フォトルミネッセンス(PL)分

光法、ラマン散乱分光法、テラヘルツ(THz)波分光法を選択する。更に断層カソードルミネッセンス(CL)連続観察を行い、目的物質を同定する。複数の励起光の組み合わせにより最大の蛍光が得られる条件を確定する。以上の研究は、分担研究者である長岡技術科学大学工学部小松啓志先生の協力の元、施行する。

励起光を改良した新システムの有用性の検討(令和4年)

で発見した副甲状腺に特化した励起光を使用した赤外観察カメラシステムを試作し、現行システムと比較する。と同様の方法で正常副甲状腺検出の感度および特異度を算出し、実臨床での有用性を調査する。

#### 4. 研究成果

市販されている近赤外線装置を用いた臨床研究を行い、その精度を確定し、下記として報告した。さらに、副甲状腺病変について検証を行い下記として報告した。光物理化学的手法として、可視域～赤外域フォトルミネッセンス(PL)分光法、ラマン散乱分光法、テラヘルツ(THz)波分光法を選択する。更に断層カソードルミネッセンス(CL)連続観察を行い、目的物質の同定を目指したが、未だ蛍光分子の同定には至っていない。

Takahashi T, Yamazaki K, Ota H, Shodo R, Ueki Y, Horii A. Near-Infrared Fluorescence Imaging in the Identification of Parathyroid Glands in Thyroidectomy. Laryngoscope. 2021;131(5):1188-1193. doi:10.1002/lary.29163 としてはっぴょ

Takeuchi M, Takahashi T, Shodo R, et al. Comparison of Autofluorescence With Near-Infrared Fluorescence Imaging Between Primary and Secondary Hyperparathyroidism. Laryngoscope. 2021;131(6):E2097-E2104.

doi:10.1002/lary.29310

(Corresponding author)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takahashi Takeshi, Yamazaki Keisuke, Shodo Ryusuke, Ueki Yushi, Horii Arata	4. 巻 78
2. 論文標題 Actual prevalence of hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a health insurance claims-database study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine	6. 最初と最後の頁 151 ~ 158
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12020-022-03153-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeshi Takahashi et al	4. 巻 131
2. 論文標題 Near-Infrared Fluorescence Imaging in the Identification of Parathyroid Glands in Thyroidectomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Laryngoscope	6. 最初と最後の頁 1188-1193
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/lary.29163	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeshi Takahashi et al	4. 巻 131
2. 論文標題 Near-Infrared Fluorescence Imaging in the Identification of Parathyroid Glands in Thyroidectomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Laryngoscope	6. 最初と最後の頁 1188-1193
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/lary.29163	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高橋剛史 他
2. 発表標題 甲状腺全摘を伴う下咽頭・喉頭癌手術時の副甲状腺自家移植における近赤外線装置の有用性について
3. 学会等名 日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋剛史 ら
2. 発表標題 近赤外線装置を用いた副甲状腺自家蛍光観察の精度
3. 学会等名 第122回日本耳鼻咽喉科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋剛史 ら
2. 発表標題 甲状腺切除を伴う咽喉頭癌手術時の副甲状腺温存における近赤外線装置の有用性について
3. 学会等名 第45回頭頸部癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋剛史
2. 発表標題 近赤外線装置を用いた副甲状腺自家蛍光観察の精度
3. 学会等名 第122回日本耳鼻咽喉科学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------