

機関番号：87301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19591512

研究課題名（和文）バセドウ病術後無再発と甲状腺ホルモン完全コントロール両立への道

研究課題名（英文）The way to complete control for after surgery of Graves' disease

研究代表者

前田 茂人 (MAEDA SHIGETO)

独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・第一外科・医長

研究者番号：40315247

研究成果の概要（和文）：

バセドウ病に対する外科的治療は、抗甲状腺剤、内照射療法に次ぐ治療法である。適応は、抗甲状腺剤使用により重篤な副作用が認められるか、内照射療法ができない症例である。従って外科治療となったバセドウ病患者は、術後再発防止のために術後甲状腺ホルモンは低下症となることが多い。現在、甲状腺低下症に対してはT4製剤の服薬にて対処しているが、バセドウ病患者の自己甲状腺組織の移植において、甲状腺機能低下症を回避できる可能性がある。本研究では、まず、バセドウ病術後患者における、バセドウ原因抗体であるTSH受容体抗体の推移を確認した。我々の施設では、バセドウ病術後は、ほとんどの症例で長期的に甲状腺ホルモン低下症となっていることが確認された。また、TSH receptor抗体の陰性化が18%に認められた。このような症例においては凍結保存している自家甲状腺組織の移植の候補となると考えられる。凍結保存は無血清培地を使用し保存しているが、患者希望および同意が得られて移植に至った症例は現時点では認められない。将来的に患者希望ができた場合は、最適な移植により、完全コントロールを試みる。なお、培養系に関しては、数例の保存組織よりviabilityに関しては生存組織が存在することを確認した。培養系および調整系を検討中である。

研究成果の概要（英文）：

After surgery for Graves' disease, majority of the patients underwent total/near total thyroidectomy became hypothyroidal state. Hypothyroidal state is the goal of the surgical treatment, because surgical treatment is the last chance to treat/avoid Graves' disease. We checked the TSH receptor antibody after surgery for the patient with Grave disease and reveled about 18% the patient became normal range of TSH receptor antibody. Up to now, no patients want to transplantation after surgery.

We preserved the tissue from Graves' patients after surgery without using serum for freezing preservation. Some of them were thawed and confirmed good viability of thyroid tissue.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：バセドウ病・甲状腺

## 1. 研究開始当初の背景

バセドウ病に対する治療方法は、抗甲状腺薬、内照射療法、外科治療がある。外科治療の適応となる患者は、抗甲状腺薬に対しては無効であるか副作用が認められる症例、内照射療法に対しては使用が不可能な症例である。従って外科治療を受ける患者にとって、バセドウ病手術はどうしてもバセドウ病から離脱させないとならぬ“最後の砦”となっている。外科治療の使命は、手術の合併症なく、患者の満足度を保ち、病態からはバセドウ再発という機能亢進状態に再度陥ることのないようにすることである。勿論究極の目標は一回の手術で生涯の甲状腺正常状態へ導くことであるが、現時点では切除量や TSH 受容体を考慮した手術でも不可能である (Sugino K World J Surg. (209) :801-6 1996)。そのため術後甲状腺機能低下症とすることがバセドウ病から離脱する確実な方法である。しかし、術後甲状腺機能低下症の患者は、一生甲状腺剤を服用する必要がある。バセドウ病自体からは開放されるものの、薬物服用の呪縛からは逃れられないのである。元来、甲状腺ホルモン亢進状態であったバセドウ患者が、その自己組織を再利用することは、移植免疫学上に問題はなく、患者の精神的苦痛や医療経済に対しても、福音となりえるものと考えられる。

## 2. 研究の目的

バセドウ病術後の甲状腺ホルモンは低下症となることが知られているが、その患者さんの中で、TSH 受容体抗体の推移を臨床的に評価する。臨床データにより、術後何年で TSH 受容体抗体が正常に戻るのか、また、どの程度正常に戻るかを検討する。

その後、凍結保存していた標本組織を使用し、初代培養系を試みる。また、その長期培養系およびホルモン産生能について評価する。

移植方法については、組織片や単層培養系が可能かを検討する。更には、生体において長期間のコントロールが可能かを検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 甲状腺ホルモンモニタリング

甲状腺ホルモン状態へ影響を与える因子として、甲状腺組織のviabilityや環境以外に、全身病としてのバセドウ病因となっている甲状腺刺激抗体(TSH受容体抗体)の解析は重要である。ホルモンやその周辺因子の解析を、既知の因子に加え、免疫機構を含めた解析を行う。

### (2) 自己甲状腺組織の適切な培養方法および機能の解析

組織片培養および単層培養は技術的に問題なく行っている。

### (3) 移植方法の開発

現在、前腕への組織片移植方法は確立しているが、移植部位のマーキングとコントロールを目指して、甲状腺組織片の被覆媒体を工夫し、また、長期コントロール時の移植片へのPEITなどの操作を目的として、移植部位も安全かつ患者さんに優しい部位を探索する。

### (4) 甲状腺ホルモン亢進(再発)状態への対処

甲状腺組織移植後に甲状腺ホルモン亢進状態となりえることが予想される。しかし、移植片が原因であれば、局所麻酔下のエタノール注入や切除にて対処可能である。このように容易にかつ安全にコントロールできることが、移植する最大の利点であるため、その方法についても探索する。

## 4. 研究成果

(1) バセドウ術後の甲状腺ホルモンモニタリングにおいては、ほとんどの患者で低下症となっており、甲状腺ホルモン補充が必要となっていた。術後患者 141 名中 TSH 受容体抗体が陰転化した患者は 25 名に認められた。

(2) バセドウ病術後患者より清潔操作にて、甲状腺組織を凍結保存した。凍結保存は無血清培地を使用した。陰転化した患者において、患者希望があれば移植予定であるが、凍結保存した組織はそのまま保存中である。そのため、viability の評価は行っていない。

### (3) 移植方法の開発

副甲状腺組織移植において、臨床例では研鑽を積んでいるが、対象患者における凍結保存組織の移植は行っていない。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. 前田茂人、遠山啓亮、和田桃子、小林慎一郎、田渕 聡、田中史朗、大坪竜太、渡海大隆、中田哲夫、原口正史、蒲原行雄、永田康浩、辻 博治、藤岡ひかる  
内視鏡補助下手術(VANS)導入の経験  
小切開・鏡視外科学会雑誌、査読有、  
(1) 2010: 97-100
2. Ikuko SUGAHARA, Takao ANDO, Toshiro USA, Atsushi KAWAKAMI, Kiyoto ASHIZAWA, Tatsuya UGA, Shigeto MAEDA, Takashi KANEMATSU and Katsumi EGUCHI  
Cyclooxygenase-2 is Involved in the Progression of Thyroid Cancer Acta Med. Nagasaki 査読有、54:9-14 2009

〔学会発表〕（計 9 件）

1. Shigeto Meada Surgical strategy for Graves' disease in Nagasaki, Japan 12<sup>th</sup> Asian Association of Endocrine Surgeons 2010年3月23-24日 Tokyo
2. 前田茂人、遠山啓亮、和田桃子、小林慎一郎、田渕 聡、田中史朗、中田哲夫、大坪竜太、渡海大隆、原口正史、蒲原行雄、永田康浩、辻 博治、藤岡ひかる  
バセドウ病に対する内視鏡補助下甲状腺全摘術 第110回日本外科学会 2010年4月8-10日 東京
3. 前田茂人、遠山啓亮、川原大輔、町野隆介、夏田孔史、中田哲夫、渡海大隆、蒲原行雄、永田康浩、田川 務、藤岡ひかる  
内視鏡補助下バセドウ病手術の工夫 第2回小切開・鏡視外科学会 2010年9月10, 11日大阪
4. 前田茂人 甲状腺に対する外科的治療の現況 第26回日本臨床細胞学会九州連合会学会 2010年9月4-5日 長崎
5. Shigeto Meada The modern approaches in diagnostics and treatment of surgical pathology of a thyroid gland Modern aspects of cytological and radial diagnostics Aug 27-28 2009 Semipalatinsk Kazakhstan
6. 前田茂人、遠山啓亮、大坪竜太、和田桃子、田中史朗、小林慎一郎、田渕 聡、渡海大隆、中田哲夫、原口正史、蒲原行雄、永田康浩、辻 博治、藤岡ひかる  
当院におけるバセドウ病外科治療の現況 第 42 回日本甲状腺外科学会 名古屋 2009年10月15-16日
7. Maeda S., Hayashida N, Uga T, Tokai U, Kanematsu T 200 cases who underwent video assisted surgery for thyroid and parathyroid. 11<sup>th</sup> Asian Association of endocrine surgeons 3/19-21/2008 Kota Kinabalu Malaysia
8. Video-assisted subtotal/near total thyroidectomy for Graves' disease. 12/7-8/2007 Seoul Korea  
Maeda S, Hayashida N, Uga T, Tokai U, Kanematsu T
9. 第 108 回 日本外科学会 2008年5月15-17日 長崎 内視鏡補助下手術 200例から学んだ甲状腺手術のコツ 前田茂人、林田直美、宇賀達也、兼松隆之

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

- 出願状況（計 0 件）
- 取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等  
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前田 茂人 (MAEDA SHIGETO)  
独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・第一外科・医長  
研究者番号：40315247

(2) 研究分担者

林田 直美 (HAYASHIDA NAOMI)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科・助教  
研究者番号：00420638

兼松 隆之 (KANEMATSU TAKASHI)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科・教授  
研究者番号：40128004