

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461888

研究課題名(和文) Graves病に対する甲状腺動脈塞栓術～第4の治療への検討～

研究課題名(英文) Arterial embolization of thyroid artery for hyper thyroidism

研究代表者

山本 晃 (YAMAMOTO, AKIRA)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：60419695

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：甲状腺機能亢進症を、梗塞による壊死により治療する甲状腺動脈塞栓術の基礎的検討を行った。塞栓物質としてembosphereを用いた甲状腺動脈塞栓術は安全であった。4本存在する甲状腺動脈を2本塞栓した場合よりも、4本塞栓した場合は2週後において有意に甲状腺機能低下を示した。4本塞栓群は塞栓術による甲状腺機能低下が著しく、2週目の中央値でFT3とFT4はそれぞれ0.26pg/ml、0.25ng/dlであったにもかかわらず、Caの低下は軽微で副甲状腺機能は有意な低下を示さなかった。これらの結果より、甲状腺動脈塞栓術は求められる甲状腺機能に応じた塞栓が可能な、第4の治療になりえると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Arterial embolization of thyroid artery with embosphere is considered to be safe and feasible. At 14 days after embolization, significantly reduced level of thyroid hormone was confirmed in group with embolized 4 vessel than that of 2 vessel. The median FT3 and FT4 at 13 days after procedure was 0.26pg/ml, 0.25ng/dl, respectively. On the other hand, parathyroid function did not show the regression. With this result arterial embolization of thyroid artery with embosphere could be a new treatment of hyperthyroidism in the future.

研究分野：放射線医学

キーワード：甲状腺機能亢進症 動脈塞栓術

1. 研究開始当初の背景

Graves 病は最も頻度の高い甲状腺機能亢進症の疾患の一つで、甲状腺が瀰漫性に腫大する自己免疫疾患である。治療に関しては 3 大治療(抗甲状腺剤内服治療、外科的治療、アイソトープ治療)が確立している。しかし、これらの治療はそれぞれ長所や短所を含んでいる。①内服治療は無顆粒球症などに注意をし、12~18 ヶ月の内服期間を必要とする。しかし再発率が高い(50-60%)問題を抱える。我々は、再発を予期するために US を用いた検討を行ったりしてきたが、再発時には他の治療を必要とすることが多い。②アイソトープ治療は治療効果がみられるまで時間がかかることや、10 年を経過すると 70%を超える甲状腺機能低下症を引き起こすとも報告されている。また引き続き悪性腫瘍発生への懸念がある③外科的治療は効果が非常に早く強いものの、恒久的な甲状腺機能低下症を引き起こすこともある。また、術後再発に関して再手術は困難である。

甲状腺動脈塞栓術は、こういった背景から、新たな治療法として、3 つのグループから甲状腺動脈塞栓術の有効性が示された。Xiao らは抗甲状腺剤の副作用のため、手術やアイソトープ治療を勧めても治療を拒む Graves 病の患者 22 人に甲状腺動脈塞栓術を施行した。50 カ月の長期経過観察例を含む、平均 27 カ月の観察期間で検証を行った。観察期間内で 14 例に甲状腺機能の正常化を認めた。Zhao らは同様に甲状腺動脈塞栓術を行い、28 人の患者に対して 22 人に有効な甲状腺機能低下化が認められた。また Brozowski らも 15 人に甲状腺動脈塞栓術を行っている。これらの治療は全て重篤な合併症は認められず、甲状腺動脈塞栓術は、新たな見込みのある治療として報告されている。

このように非常に第 4 の治療として見込みのある甲状腺動脈塞栓術ではあるが、理論上は病状に応じて塞栓範囲を決定できるが、現状では甲状腺動脈塞栓術を行う基礎実験の技術的困難さがあり、左右上下甲状腺動脈の 4 本中 3 本の動脈塞栓を狙って行ったという臨床例のみの報告がなされている。従って、その 4 本中 4 本塞栓方法や 2 本塞栓時の変化や、塞栓後のホルモンの経時的変化や副甲状腺機能への影響は全く検討されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、Graves 病による甲状腺機能亢進症に対する甲状腺の動脈塞栓術(TAE)の臨床応用に向け基礎実験を行うことである。

本研究では、大型動物(イヌ)の甲状腺に対して甲状腺動脈塞栓術を施行し、①安全性②塞栓する動脈の本数による甲状腺ホルモン・副甲状腺ホルモン値の変化を検討する。これらの実験から得られる知見は今後の実

際の治療を支える理論的背景となると考えられる。

3. 研究の方法

対象：犬 9 頭

【甲状腺動脈塞栓術】

血管造影及び塞栓の方法：犬において、上下甲状腺動脈は前後甲状腺動脈と呼ばれる。十分な麻酔下に 4Fr カテーテルを大腿動脈経由で挿入、マイクロカテーテルを順次使用して、内頸動脈から直接分岐する前甲状腺動脈、頸横動脈から分岐する後甲状腺動脈を選択(それぞれ人間における上甲状腺動脈、下甲状腺動脈に相当する)、造影し、グループによって指定された方法、本数の動脈を永久球状塞栓物質の embosphere で塞栓する。

【ホルモン値の測定および経過観察】

各群に対して、塞栓後最終 2 週まで経過観察を行い、術翌日、3 日後、7 日後、2 週後と甲状腺ホルモン値を測定(TotalT3(TT3)、TotalT4(TT4)、FreeT3(FT3)、FreeT4(FT4)、ReverseT3(rT3)、TSH、Thyroid microsome antibody(TMAb)、Thyroglobulin(TG)、Thyroid stimulating antibody(TSAb))、また副甲状腺は同血管で栄養されているため、副甲状腺機能や電解質の測定を行う。また塞栓後最終 2 週時には再開通の有無を確認するための最終血管造影を行った後に屠殺を行い、甲状腺と副甲状腺の切片を作成し、病理的な評価も行う。

【群分けによる検討項目】

2 本群：右前後甲状腺動脈を embosphere で塞栓する群

3 本群：右前後甲状腺動脈と左前甲状腺動脈を embosphere で塞栓する群

4 本群：左右前後甲状腺動脈を embosphere で塞栓する群

4. 研究成果

(1) 犬に対する甲状腺動脈塞栓術

手技は実験前の予備実験の最初の 2 頭で、塞栓の断念例、継続的採血の困難例を確認したが、それぞれダブルアングルのマイクロカテーテルの使用および採血用静脈ポートの設置により解決し、9 頭において予定通りの塞栓本数の塞栓術を行うことができた。

術後甲状腺機能低下によると思われる活力のなさが数等で散見されたが、手技は安全に行うことができた。

甲状腺動脈塞栓術の手技の代表例を示す。

図 1 a

右総頸動脈から直接分岐する前甲状腺動脈

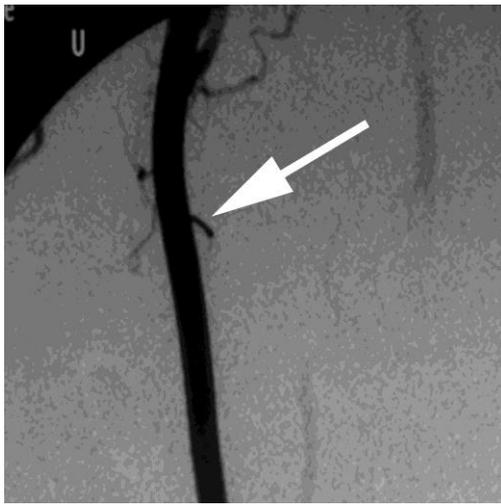


図 1 b
超選択的右前甲状腺動脈造影。甲状腺の濃染が確認できる。犬の場合ほとんどの血流は前甲状腺動脈からえられる。

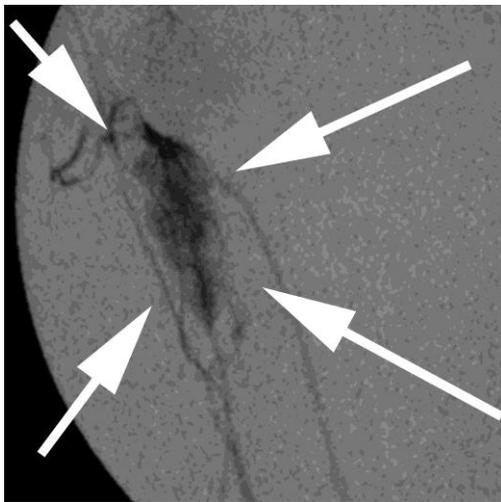


図 1 c
球状永久塞栓物質 embosphere での塞栓後右前甲状腺動脈造影。甲状腺の濃染は消失している。

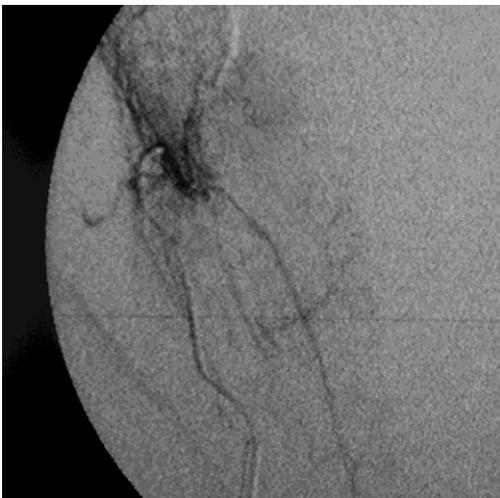
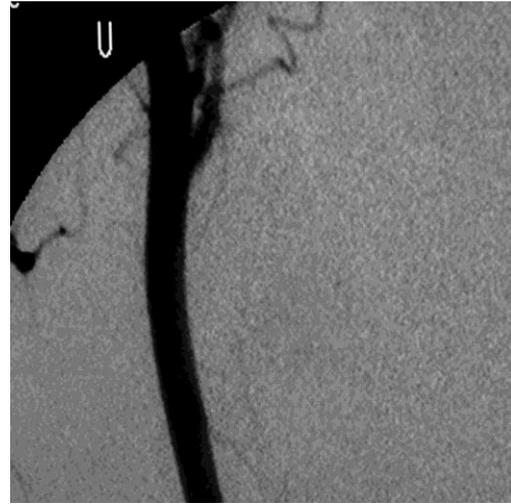


図 1 d
塞栓後の右総頸動脈造影。前甲状腺動脈は消失している。



(2) 甲状腺ホルモンの塞栓本数による経時的变化

TotalT3(TT3) 、 TotalT4(TT4) 、 ReverseT3(rT3) 、 TSH 、 Thyroid microsome antibody (TMAb) 、 Thyroglobulin (TG) 、 Thyroid stimulating antibody (TSAAb) については、犬と人との種の違いがあり項目として測定できなかった。

測定できた FreeT3 (FT3) 、 FreeT4 (FT4) 、 Ca (Alb 補正後) の結果を示す。

図 2 a
FT4 の経時的变化

4 本群では甲状腺機能の強い低下が認められた。2 週目では、2 本群に比較して有意な低下が認められた ($p=0.0082$)

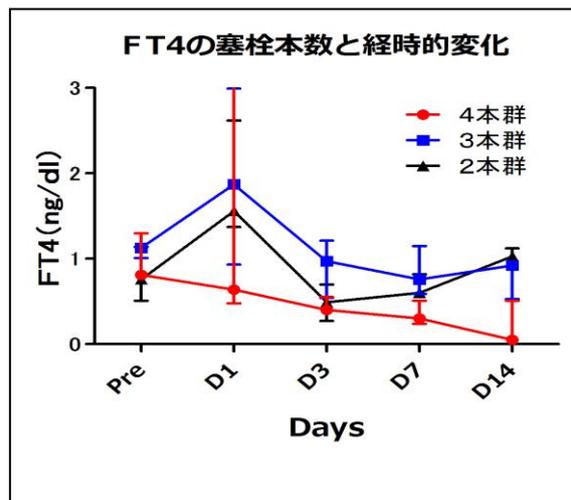


図 2 b
FT3 の経時的变化

4 本群では甲状腺機能の強い低下が認められた。2 週目では、2 本群に比較して有意な低下が認められた ($p=0.001$)

FT3の塞栓本数と経時的変化

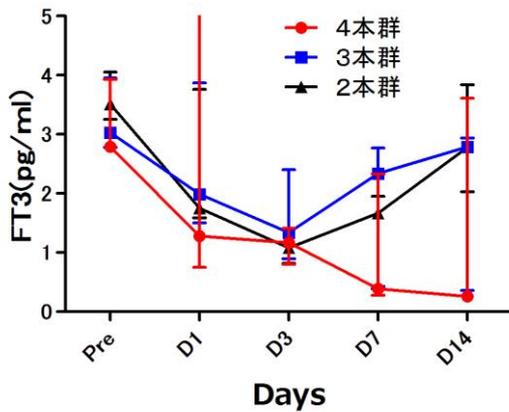
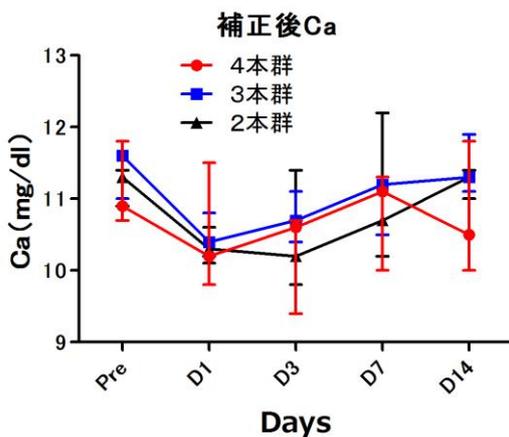


図 2 c

FT3 や FT4 がほぼ 0 に近く低下した 4 本群においてさえ、Ca の低下は軽度にとどまった (有意な低下なし)。



このように、甲状腺機能は 2 本群と比較して、特に 4 本群において強く低下した。甲状腺動脈の塞栓する本数に応じて機能低下を調節できる可能性が考えられた。

また興味深いことに、副甲状腺機能の低下は甲状腺機能の低下に比べ軽微であった。このことから、甲状腺動脈塞栓術においては、副甲状腺機能が比較的保たれる可能性が示唆された。臨床応用に向け貴重な知見と考えられる。

(3) 病理組織

図 3

2 週後の甲状腺 HE 染色 (100 倍)

Embosphere が甲状腺内に認められている。



最も小さい embosphere (100-300) を使用したが犬の甲状腺にはやや大きい印象である。想定以上に甲状腺組織は保たれており、今後解析を進める予定である。

(4) 得られた結果のインパクトと今後の展望

今回の結果からは、塞栓した本数に比例的に甲状腺ホルモンの値は低下する傾向を示した。また 2 週間後には 2 本塞栓群よりも 4 本塞栓群が有意に低下した。4 本塞栓群は甲状腺機能低下が著しく、中央値でそれぞれ 0.26pg/ml, 0.25ng/dl であったにもかかわらず、Ca の低下は軽微で副甲状腺機能は有意な低下を示さなかった。これらの結果より、甲状腺動脈塞栓術は求められる甲状腺機能に応じた塞栓が可能な、第 4 の治療になりえると考えられた。また副甲状腺機能を温存できる可能性が示唆された。

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)

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 晃 (YAMAMOTO, AKIRA)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：60419695

(2) 研究分担者

田原英樹 (TAHARA, HIDEKI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：60305620