

## エポプロステノール静注療法に伴う甲状腺腫大の発生機序

窪田 仰<sup>1)</sup> 千葉 知宏<sup>2)</sup> 澤 文<sup>2)</sup>  
 住石 歩<sup>2)</sup> 片岡 雅晴<sup>4)</sup> 佐藤 徹<sup>3)</sup>  
 菅間 博<sup>2)</sup>

- 1) 杏林大学医学部5年  
 2) 杏林大学医学部病理学  
 3) 杏林大医学部循環器内科  
 4) 慶應義塾大学医学部循環器内科

### 緒言

肺高血圧症は安静時の平均肺動脈圧が25mmHg以上で上昇した状態である。病理組織学的には肺動脈中膜の筋性肥大、求心性内膜線維化、叢状病変が特徴である<sup>1)</sup>。

治療薬としてPGI<sub>2</sub>製剤（エポプロステノール，EPO）が用いられる。EPOは血管平滑筋を弛緩させて血管を拡張することで肺動脈圧を低下する。主な副作用としては、頭痛、潮紅、出血、下痢、低血圧、顎痛などがある。また重大な副作用として甲状腺機能亢進症が知られている<sup>2-4)</sup>。

### 方法

2009-2015年に杏林大学で病理解剖となった肺高血圧症患者19例を対象とした。甲状腺腫大は、ホルマリン固定後の重量で20g以上、もしくは肉眼所見より明らかに腫大しているものとした。免疫染色では、抗PGI<sub>2</sub>-R抗体（Abcam, ab60706）を用いた。PGI<sub>2</sub>受容体mRNAの半定量的解析は、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）標本より、RNAを抽出し、1<sup>st</sup> strand cDNAを合成した後、GoTaq polymerase（Promega）にてRT-PCRを行った（反応条件：95°C/60°C/72°C、いずれも30secで30cycles）。

### 結果

#### 1. 剖検症例における甲状腺重量の比較（図1）

杏林大学病院で病理解剖になった19例の中で、11例（58%）に甲状腺腫大を認めた。腫大のあった症例では、EPO投与期間が長い傾向、年齢が若い傾向が認められた。甲状腺機能異常の発生率は甲状腺腫大の有無と関連しな

かった。

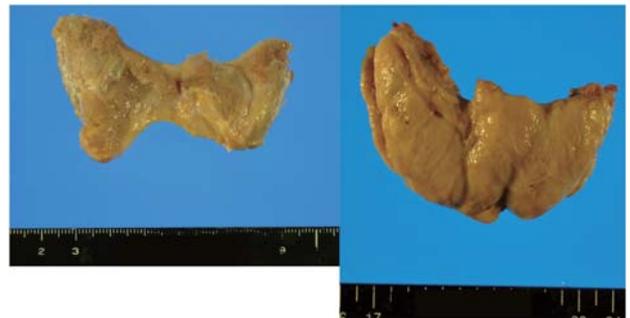


図1 肺高血圧症剖検例における甲状腺の肉眼像(左:腫大なし, 右:腫大あり)。

#### 2. EPO投与患者の甲状腺病理（図2）

甲状腺腫大患者の甲状腺組織を観察すると、びまん性過形成が認められた。バセドウ病や腺腫様甲状腺腫とは異なる形態であった。一部の症例では、甲状腺に軽度のリンパ球浸潤を伴っていた。

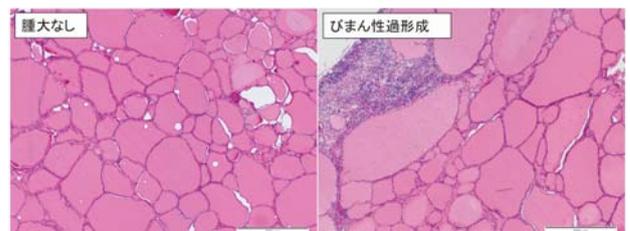


図2 EPO投与患者の甲状腺の組織像（HE染色, 左:腫大なし, 右:腫大あり）。

### 3. 甲状腺における PGI<sub>2</sub> 受容体の発現 (図3)

甲状腺組織の免疫染色により、甲状腺内の動脈の平滑筋に PGI<sub>2</sub> 受容体が著明に発現していた。また、甲状腺濾胞上皮細胞においても、PGI<sub>2</sub> 受容体の発現が認められた。

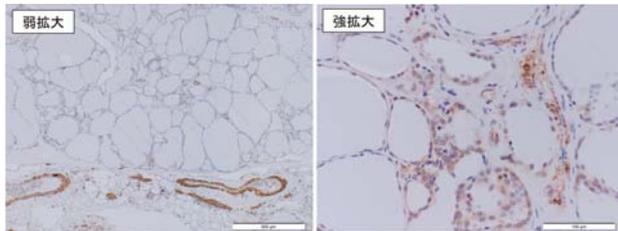


図3 甲状腺における PGI<sub>2</sub> 受容体の発現(免疫染色, 左:弱拡大, 右:強拡大)。弱拡大では血管平滑筋における発現が目立つ。強拡大では、濾胞上皮における発現も確認できる。

### 4. 甲状腺癌における PGI<sub>2</sub> 受容体の発現 (図4)

腺腫様甲状腺腫、濾胞腺腫では、PGI<sub>2</sub> 受容体のごくわずかに発現していたが、甲状腺乳頭癌では、PGI<sub>2</sub> 受容体の発現が増加していた。RT-PCRでも同様の傾向が確認された。

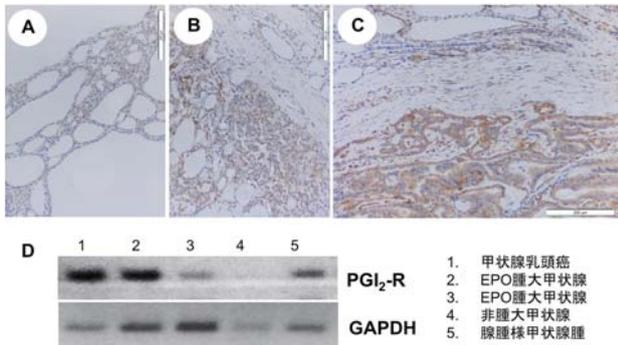


図4 各種甲状腺病変における PGI<sub>2</sub> 受容体の発現。A. 腺腫様甲状腺腫, B. 濾胞腺腫, C. 乳頭癌。D. RT-PCR。

### 考察

1. EPO 使用例の3%に甲状腺機能亢進症が発生すると報告されていたが、甲状腺腫大は6割程度に生じた。腫大甲状腺はびまん性に過形成を呈していた。
2. EPO 使用による甲状腺腫大と、若年及び長期のEPO 使用歴との間に関連が示唆された。
3. 正常甲状腺組織において、血管平滑筋の他に、比較的小型の甲状腺濾胞上皮に PGI<sub>2</sub> 受容体の発現を認めた。腫大あり、なしで発現に有意な差はなかった。
4. 各種の甲状腺疾患でも PGI<sub>2</sub> 受容体の発現を確認した。特に乳頭癌にて発現が高い傾向がみられた。今後症例数を増やして確認する必要がある。

### 謝辞

本稿は杏林医学会の学生トラベルアワードを拝受し、平成28年5月14日に日本病理学会総会の学生演題内で発表させていただいた内容をまとめたものである。今回の研究から発表に至るまでの経験は非常に有意義なものであった。このような機会を与えてくださった病理学教室の方々に深く感謝いたします。

### 参考文献

- 1) 大郷恵子. 肺高血圧症. 病理と臨床 Vol.32 (10) : 1100-1108, 2014.
- 2) Chadha C, Pritzker M, and Mariash CN. Effect of epoprostenol on the thyroid gland: enlargement and secretion of thyroid hormone. *Endocr Pract* 15: 116-121, 2009.
- 3) 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年改訂版) p.1-17.
- 4) DeLellis RA et al. WHO Classification Tumors: Pathology & Genetics Tumours of Endocrine Organs. IARC Press (Lyon 2003) p.49-111.