

200936254A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

甲状腺クリーゼの全国疫学調査に基づいた診断基準（第1版）
の検証と改訂、発症実態の解明、治療指針の作成

平成21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 赤水 尚史

平成 22 (2010) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

甲状腺クリーゼの全国疫学調査に基づいた診断基準（第1版）
の検証と改訂、発症実態の解明、治療指針の作成

平成21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 赤水 尚史

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

I. 平成 21 年度総括研究報告書	1
II. 平成 21 年度分担研究報告	
1. 甲状腺クリーゼの全国疫学調査症例の評価と診断基準(第一版)の検証	2 1
磯崎 収 東京女子医科大学医学部内分泌内科	
佐藤 哲郎 群馬大学医学部病態制御内科	
2. 甲状腺クリーゼの発症実態解析	3 1
佐藤 哲郎 群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科	
赤水 尚史 京都大学医学部附属病院探索医療センター	
3. 甲状腺クリーゼにおける中枢神経症状の解析	3 8
門傳 剛 獨協医科大学内分泌代謝内科	
4. 甲状腺クリーゼ診断基準(第一版)における消化器症状・肝障害の取り扱いの適切性 についての検討	5 5
鈴木 敦詞 藤田保健衛生大学医学部内分泌・代謝内科	
坪井 久美子 東邦大学医学部内科学 糖尿病・代謝・内分泌	
5. 甲状腺クリーゼ診断基準(第1版)における循環器症状判定についての検証	7 5
幸喜 毅 琉球大学医学部内分泌代謝内科	
大谷 肇 関西医科大学医学部第二内科	
6. 甲状腺クリーゼにおける重症度と予後規定因子の解析	8 5
脇野 修 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科	
磯崎 収 東京女子医科大学内分泌内科	
手良向 聡 京都大学医学部附属病院探索医療センター	
III. 研究成果の刊行に関する一覧	9 7
IV. 班構成員名簿	1 0 5

I. 総括研究報告

甲状腺クリーゼの全国疫学調査に基づいた診断基準(第1版)の検証と改訂、 発症実態の解明、治療指針の作成

主任研究者 赤水 尚史 京都大学医学部附属病院 探索医療センター 教授

研究要旨: 甲状腺クリーゼは致死性の疾患であり、内分泌領域における救急で遭遇する代表的疾患である。しかしながら、わが国における疫学データも極めて乏しく、その診断基準は国内外において皆無に近い状況である。そこで、本研究班では、我が国における最初でかつ独自の甲状腺クリーゼの診断基準作成を行い、全国疫学調査を行って本邦における甲状腺クリーゼの実態を明らかにすることとした。平成20年1月に甲状腺クリーゼの新診断基準(第1版)を作成し、本年度は同診断基準に基づいて、厚生労働省特定疾患の疫学に関する研究班と同ホルモン受容機構異常に関する調査研究班と協同して全国疫学調査を行った。一次調査として、2009年1月～6月に、1,463施設の内科(内分泌代謝内科、循環器内科)、救急科、甲状腺専門病院、救急特定病院を対象に2004-2008年(5年間)の患者数調査を実施した。1,463施設中768施設から回答があり(回答率 52.5%)、「患者あり」の施設が230施設、患者数計 673人/5年間であった。その結果、推計患者数は1585人(95%信頼区間: 1213-1958人)と算出された。引き続き二次調査を実施した。2009年6月～9月に、一次調査で患者ありと報告のあった230施設に、二次調査票を疫学班から送付して、患者背景、クリーゼ誘因の有無、クリーゼ診断時の臨床所見、クリーゼに対する治療内容、転帰、診断基準(第1版)との合致性、を調査した。その結果、114施設から333例の報告(回答率 50%)があった。二次調査票に記載されたデータを疫学班で転記・集計し、11月下旬に我々研究班に送付された。低回収率やデータ不備が認められるので、我々自ら二次調査の網羅的な追加調査を12月～平成22年3月に実施した。信頼性と内容に富んだ質の高いデータベースの構築後、データ解析を実施する予定である。

A. 研究目的

甲状腺クリーゼは「多臓器不全・生体代償機構破綻・致死性を特徴とする甲状腺中毒症であり、ひとたび発症するとその予後は不良(死亡率10%以上)である。一例ごとの症例報告はなされているが、我が国における明確な診断基準がなく、予後予測因子も不明のままである。国際的にも甲状腺クリーゼの診断基準は、欧米に一編あるのみ(Burchら, 1993)で、煩雑で特異性やエビデンスに欠けるなど問題点が多い。また、甲状腺クリーゼに関する網羅的な疫学調査は我が国では皆無であり、その発症実態は明らかでない。このような事実を踏まえて、

日本甲状腺学会および日本内分泌学会は、平成18年から『甲状腺クリーゼの診断基準の作成と全国疫学調査』を臨床重点課題として定めて委員会を発足させ、本申請者らが担当した。同委員会では、平成20年に甲状腺クリーゼの新診断基準を独自に作成した(資料1)

(<http://thyroid.umin.ac.jp/rinsyo/crisel.pdf>, http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho_juyo/pdf/koujosen01.pdf)。そこで、その診断基準に基づいて全国疫学調査を開始することとした。全国疫学調査により本邦における実態を明らかにし、重症度や予後因子を考慮した診療ガイドラ

インを作成する。本研究によって、診断基準の確立、発症実態の解明、診療ガイドライン作成が行われれば、甲状腺クリーゼの予後と治療の改善、甲状腺臨床の向上が極めて大と期待される。また、甲状腺クリーゼが一般救急、循環器内科、産科救急、など甲状腺専門以外の科や医療機関で初期診療されていることを考えると、救急や循環器など他分野における貢献に大と考えている。

B. 研究方法

日本甲状腺学会および日本内分泌学会は、平成18年から『甲状腺クリーゼの診断基準の作成と全国疫学調査』を臨床重点課題として定めて委員会を発足させ、本調査研究班員9名(委員長:研究代表者赤水、委員:研究分担者佐藤、磯崎、脇野、鈴木、門傳、幸喜、坪井、研究協力者飯降)が担当してきた。同委員会に、研究分担者として、大谷(心不全の専門家)と手良向(統計専門家)を加え、厚生労働省疫学調査研究班と同ホルモン受容機構異常に関する調査研究班と協力して全国調査を行う。全国調査の結果の解析は、1)甲状腺クリーゼ症例の評価と診断基準(第1版)の検証(佐藤と磯崎)、2)甲状腺クリーゼ発症実態(赤水と佐藤)、3)中枢神経症状の解析(門傳と研究協力者飯降)、4)消化器症状の解析(鈴木と坪井)、5)循環器症状の解析(幸喜と大谷)、6)診断寄与因子・重症度・予後規定因子の同定の分担(脇野、磯崎)、7)統計解析全般(手良向)、で行う。さらに、治療に関するデータ解析から、病態に即した最適治療の提示を行う。解析には解析ソフト JMP-8(SAS Institute Japan)を用いた。

C. 研究結果

1) 全国疫学一次調査の実施と解析

厚生労働省特定疾患の疫学に関する研究班(研究代表者 永井正規教授(埼玉医科大学医学部公衆衛生学))に調査依頼し、自治医科大学 公衆衛生学の中村好一教授に疫学調査担当となつていただいた。対象診療科を内科(内分泌(代謝)内科)、循環器内科、救急科(救命、集中治療部)とした。調査機関は、疫学に関する研究班の調査マニュアルに従い、下記のようにした。

	抽出率
大学医学部(医科大学)附属病院	100%
500床以上の一般病院	100%
400~499床の一般病院	80%
300~399床の一般病院	40%
200~299床の一般病院	20%
100~199床の一般病院	10%
99床以下の一般病院	5%
とくに患者が集中すると考えられる特別な病院(特別階層病院)	100%

また、特別階層病院として、9つの甲状腺専門病院・クリニック、救急特定病院を選定した。調査期間は、2004年から2008年の5年間(2004年1月1日~2008年12月31日)とした。甲状腺クリーゼ一次調査はがきは資料2のものを作成した。

1,463施設中768施設から回答があり(回答率 52.5%)、「患者あり」の施設が230施設、患者数計 673人/5年間であった。その結果、推計患者数は1585人(95%信頼区間:1213-1958人)と算出された。

甲状腺クリーゼの推計患者数(5年間)

	推計患者数	標準誤差	95%信頼区間 (下限)	95%信頼区間 (上限)
内科	1236	184	875	1597
救急科	347	46	256	438
計	1583	190	1210	1955

2) 全国疫学二次調査の実施

2009年6月～9月に、一次調査で患者ありと報告のあった230施設に、二次調査票(資料3)を疫学班から送付して、患者背景、クリーゼ誘因の有無、クリーゼ診断時の臨床所見、クリーゼに対する治療内容、転帰、診断基準(第1版)との合致性、を調査した。その結果、114施設から333例の報告(回答率 50%)があった。しかしながら、低回収率やデータ不備が認められるので、我々研究班自ら二次調査の網羅的な追加調査を12月下旬に開始した(資料4)。この追加調査を2月末に終了し、計437例(回収率約75%)集まった。できるだけ信頼性と内容に富んだ質の高いデータベースを構築しながら、データ解析を実施した。

3) 全国疫学二次調査の解析

詳細は、各分担研究報告書に記載されているが、その要点のみ列挙する。

① 全国疫学調査症例の評価と診断基準(第一版)の検証(磯崎、佐藤)

今回の甲状腺クリーゼの全国疫学調査の症例について当研究班で過去の報告例および自験例に基づき作成したクリーゼ診断基準(第一版)に合致するか否かを検討するとともにクリーゼ診断におけるその妥当性について各々の症例の重症度および予後も考慮して統計学に検討を行った。

必須項目である甲状腺中毒症については重症患者において甲状腺ホルモンの上昇が阻害される可能性もあり留意する必要があった。症状項目については各項目が独立して診断に寄与しており、中枢神経症状の診断への寄与が最も大きく、中枢神経症状を重視した第一版の診断基準が妥当であることが示唆された。

診断および各々の症状項目についても重症度

および予後との関係についても検討したがそれらは有意に重症度および予後(死亡)に関連していたが、寄与率は低く、対象とした症例においては死亡例が少なく軽症例を含まないという調査上の問題があり、予後および重症度の判定は異なる集団も対象に入れて再度検討する必要もある。

各々の症状項目における診断基準についても検討を行ったがクリーゼという緊急状態においては必ずしも症状の記載が十分でなく、正確な統計学的解析を困難であった項目も存在した。しかし、5項目について検討することにより脈拍数130/分以上、体温38度以上含めて各症状項目に対する現行の判定基準を用いても最終的には妥当な判定を行うことが可能と考えられた。このように多彩な臨床症状を示す甲状腺クリーゼに対して5項目の症状項目からなり簡易で覚えやすい本診断基準は臨床的にも有用性と考えられた。

② 発症実態解析(佐藤、赤水)

本研究班によって作成された「甲状腺クリーゼ診断基準(第1版)」に基づいて実施された全国疫学調査二次調査結果を集計・解析し、日本における甲状腺クリーゼの発症実態を初めて明らかとした。発症実態解析より、診断、治療法の進歩した現在でも、甲状腺クリーゼはいったん発症すると死亡率11%と致死率の高い病態であることが確認された。更に、甲状腺クリーゼの早期診断と発症予防には、(1)救急医療現場を初診として受診することも多く(21%)、鑑別救急疾患の一つとして念頭におくこと、(2)基礎甲状腺疾患未治療の状態が発症する場合も多く(約20%)、一般市民に対する甲状腺クリーゼという病態に関する啓蒙を行うこと、(3)甲状腺中毒症患者診療において、治療初期のコントロール不良状態ではクリーゼ発症に特に注意が必要

であること(基礎甲状腺疾患罹病期間1年未満という治療初期の症例が全体の約45%を占め、そのうちの約45%は未治療でクリーゼ発症)、および(4)抗甲状腺剤服用コンプライアンス不良は最も頻度の高いクリーゼの誘因(約35%)であり、十分な服薬指導が必要であることの4点が重要と考えられた。

③中枢神経症状の解析(門傳、飯降)

診断確実例の84.2%、全体では68.3%に中枢神経症状を認めた。死亡例においては中枢神経症状のうち昏睡と相関があることが示され、また重篤度の指標であるHCU、ICUでの加療例では一般病棟加療例よりも中枢神経症状の出現率が高かった。

現在の診断基準の中枢神経症状の診断項目の妥当性が証明された。たとえば、興奮の有無は甲状腺クリーゼの診断基準に関しては有意差が無く($P=0.142$)、したがって現在の診断基準のとおり中枢神経の診断項目には入れなくてよいと判定できる。一方、不穏の有無は甲状腺クリーゼの診断基準に対して有意差($P=0.0095$)を示した。したがって不穏は中枢神経を診断するにあたって項目に入れてよいと考えられた。JCSやGCSに関しても、ロジスティック回帰やROC解析などの検討から現行の点数が甲状腺クリーゼの診断基準の判定に適していると考えられた。

④消化器症状・肝障害の解析(鈴木、坪井)

甲状腺クリーゼ診断基準(第一版)の主要項目の一つとして、「嘔気・嘔吐・下痢ならびに肝障害を伴う黄疸」が挙げられている。診断基準の主要項目は、診断確定の直接的根拠となるため、その適正性については慎重な検討が必要と考えられる。本研究では、上記の各々の症状が診断にとって必要な項

目であるか否かを、クリーゼ診断に与える影響と個々の症例の予後に与える予測因子としての有意性の点から検討した。その結果、(1)全ての消化管症状ならびに黄疸は、診断主要項目として必要であること(2)黄疸ならびに肝障害についてはある程度予後と関連すること(3)「黄疸」の定義として臨床症候とともに、「総ビリルビン値 3.0 mg/dl以上」を付記することがのぞましいこと、が示唆された。本研究の結果は、甲状腺クリーゼの診断基準改定第二版作成にあたり、有用な情報を提供するものと考えられた。

⑤循環器症状の解析(幸喜、大谷)

循環器症状の「頻脈」「心不全症状」に関して統計学的解析を行った。「頻脈」はROC解析、ステップワイズ回帰分析の結果「130回/分以上」が基準として最も適切であると考えられた。「心不全症状」としては、「NYHA 4度以上またはKillip III度以上」の重症心不全が、診断への感度・特異度・寄与率の点から妥当であり、各心不全症状の「肺野50%以上の湿性ラ音」「肺水腫」「心原性ショック」が診断に有用であることが示された。また「下腿浮腫」「胸水」は軽症例で多く、診断基準からは除外されるべき項目であることが示唆された。以上より、診断基準第1版の循環器症状に関して、現行の基準は適切と考えられた。「頻脈」「心不全症状」の診断への寄与率は単独では高くないものの、他の基準症状と併せ診断に有用と考えられた。また、これら循環器症状は重症度及び予後にも影響することから、今回妥当性の示された診断基準第1版を基に甲状腺クリーゼの早期診断と適切な治療が行われることによって、重症化を防ぎ予後の改善に繋がっていくことが期待される。

⑥重症度と予後規定因子の解析(脇野、磯崎、手良向)

甲状腺クリーゼは放置すれば予後不良の急性の全身性疾患であり、その予後を規定する因子を同定することは治療方針を立てる上で臨床上極めて重要である。今回全国調査により得られた353例の甲状腺クリーゼ症例について予後規定因子を統計学的に検証した。統計解析手法としてはロジスティック回帰分析および重回帰分析を用いた。その結果、甲状腺クリーゼにおいては初診時のショック、多臓器不全、DICが予後不良を示唆する因子であった。また意識障害は、後遺症を残す恐れがあり注意深い経過観察が必要と思われた。

4) 倫理面での配慮:

疫学研究に関する倫理指針に従って研究を行い、全国疫学調査に関しては疫学班担当者の施設で申請・承認された。

D. 考察

全国疫学調査(一次)によって、推計患者数は1585人(95%信頼区間:1213-1958人)と算出され、予想以上に多くの症例があることが判明した。ただし、この中には疑い例や非該当例なども含まれると考えられるので、二次調査の解析後修正が必要と思われる。

全国疫学調査(二次)では、当初50%程度の回収率であったが、追加調査によって75%まで改善することができた。

二次調査の解析から、甲状腺クリーゼの発症実態の詳細が明らかになった。死亡率は11%と致死率の高い病態であることが確認された。更に、甲状腺クリーゼの早期診断と発症予防には、(1)救急医療現場を初診として受診することも多く、(2)基

礎甲状腺疾患未治療の状態が発症する場合も多く、治療初期のコントロール不良状態ではクリーゼ発症に特に注意が必要であること、(3)抗甲状腺剤服用コンプライアンス不良は最も頻度の高いクリーゼの誘因であり、十分な服薬指導が必要であることなどが重要と考えられた。

全国疫学調査(一次)によって、甲状腺クリーゼ診断基準(第一版)がほぼ妥当な基準であるが裏付けられたが、甲状腺機能測定や黄疸の定量的基準の設定などに改良の余地があると考えられた。

予後規定因子に関して、初診時のショック、多臓器不全、DICが重要な因子であり、意識障害が後遺症があると思われた。

治療に関しては、今後の検討課題である。

E. 結論

全国疫学調査(一次)によって、推計患者数は1585人(95%信頼区間:1213-1958人)と算出された。全国疫学調査(二次)によって、437例(回収率75%)に達し、診断基準(第1版)の検証、発症実態(発症率、予後)、中枢神経・循環器・消化器症状の解析、重症度・予後規定因子の解析、治療実態の把握と解析が可能となった。

甲状腺クリーゼは依然として致死性の高い病態であり、その予後改善に重要な点が明らかになった。現行の甲状腺クリーゼ診断基準(第一版)がほぼ妥当な基準であるが裏付けられたが、細かな点において改良の余地があると考えられた。予後規定因子として、初診時のショック、多臓器不全、DICが挙げられた。今後、診断基準の改訂と治療指針の作成によって、甲状腺クリーゼ診療の改善が達成したいと考えている(資料5)。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Hayashi F, Watanabe M, Nanba T, Inoue N, Akamizu T, Iwatani Y: Association of the -31C/T functional polymorphism in the interleukin-1beta gene with the intractability of Graves' disease and the proportion of T helper type 17 cells. *Clin Exp Immunol.* 158(3):281-6, 2009.
 - ② Inoue N, Watanabe M, Nanba T, Wada M, Akamizu T, Iwatani Y: Involvement of functional polymorphisms in the TNFA gene in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases and production of anti-thyrotropin receptor antibody. *Clin Exp Immunol.* 156(2):199-204, 2009.
- ### 2. 学会発表
- ① Akamizu T, Stoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T: Novel diagnostic criteria for thyroid storm. Thyroid Satellite Symposium of ICE 2010, March.25. Shiran Kaikan (Inamori Hall).
 - ② Watanabe M, Hayashi F, Nanba T, Inoue N, Akamizu T, Iwatani Y: Association of the -31C/T Functional Polymorphism in the Interleukin-1β Gene with the Intractability of Graves' Disease and the Promotion of TH17 Cells. 80th Annual Meeting of the American Thyroid Association. Palm Beach, Florida. Sept.23-27, 2009.

- ③ Moriyama K, Matsuda K, Yamamoto H, Hataya Y, Kanamoto N, Akamizu T, Arai H, Tagami T, Nakao K: Curative effects of steroid pulse therapy followed by oral steroids on Graves' ophthalmopathy. 9th Asia and Oceania Thyroid Association Congress. Nagoya Congress Center. Nov.1-4, 2009.
- ④ 赤水尚史: 甲状腺機能異常と循環器疾患. 第73回日本循環器学会・学術集会 ランチョンセミナー58. 平成21年3月22日. ホテルNCB.
- ⑤ 赤水尚史: 甲状腺クリーゼの新診断基準と治療. 第82回日本内分泌学会学術総会. 平成21年4月23日～25日. 群馬県民会館.
- ⑥ 井上直哉、中口あづさ、上田大史、渡邊幹夫、赤水尚史、岩谷良則: 自己免疫性甲状腺疾患の難治性および重症度と IL-12/IL-12R 遺伝子多型との関連. 第82回日本内分泌学会学術総会. 平成21年4月23日～25日. 群馬県民会館.
- ⑦ 延原崇之、林文明、渡邊幹夫、赤水尚史、岩谷良則: 自己免疫性甲状腺疾患の難治性及び重症度と CTLA-4 遺伝子における+49A/G 及び CT60A/G 多型との関連. 第82回日本内分泌学会学術総会. 平成21年4月23日～25日. 群馬県民会館.
- ⑧ 渡邊幹夫、林文明、南波崇、井上直哉、赤水尚史、岩谷良則: IL 1B 遺伝子-31C/T 多型とバセドウ病の難治性および Th17 細胞比率との関連. 第16回日本遺伝子診療学会大会. ホテル札幌ガーデンパレス. H21年7月30日～8月1日.

3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

協力研究者

厚生労働省厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班 研究代表者 松本 俊夫

（徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 生体情報内科）

特定疾患の疫学に関する研究班 研究代表者 永井 正規

（埼玉医科大学 医学部 公衆衛生学）

疫学調査担当 中村 好一

（自治医科大学 公衆衛生学）

飯降直男

（東京医科歯科大学 内分泌・糖尿病・代謝内科）

(資料1) 甲状腺クリーゼの診断基準(第1版)

『甲状腺クリーゼの診断基準(第1版)』(2008年1月25日)

定義

甲状腺クリーゼ(Thyrotoxic storm or crisis)とは、甲状腺中毒症の原因となる未治療ないしコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し、これに何らかの強いストレスが加わった時に、甲状腺ホルモン作用過剰に対する生体の代償機構の破綻により複数臓器が機能不全に陥った結果、生命の危機に直面した緊急治療を要する病態をいう。

必須項目

甲状腺中毒症の存在(遊離 T3 および遊離 T4の少なくともいずれか一方が高値)

症状(注1)

1. 中枢神経症状(注2)
2. 発熱(38度以上)
3. 頻脈(130回/分以上)(注3)
4. 心不全症状(注4)
5. 消化器症状(注5)

確実例

必須項目および以下を満たす(注6)。

- a. 中枢神経症状+他の症状項目1つ以上、または、
- b. 中枢神経症状以外の症状項目3つ以上

疑い例

- a. 必須項目+中枢神経症状以外の症状項目2つ、または
- b. 必須項目を確認できないが、甲状腺疾患の既往・眼球突出・甲状腺腫の存在があつて、確実例条件の a または b を満たす場合(注6)。

(裏面に続く)

(注1)明らかに他の原因疾患があつて発熱(肺炎、悪性高熱症など)、意識障害(精神疾患や脳血管障害など)、心不全(急性心筋梗塞など)や肝障害(ウイルス性肝炎や急性肝不全など)を呈する場合は除く。しかし、このような疾患の中にはクリーゼの誘因となるため、クリーゼによる症状か単なる併発症か鑑別が困難な場合は誘因により発症したクリーゼの症状とする。

このようにクリーゼでは誘因を伴うことが多い。甲状腺疾患に直接関連した誘因として、抗甲状腺剤の服用不規則や中断、甲状腺手術、甲状腺アイソトープ治療、過度の甲状腺触診や細胞診、甲状腺ホルモン剤の大量服用などがある。また、甲状腺に直接関連しない誘因として、感染症、甲状腺以外の臓器手術、外傷、妊娠・分娩、副腎皮質機能不全、糖尿病ケトアシドーシス、ヨード造影剤投与、脳血管障害、肺血栓塞栓症、虚血性心疾患、抜歯、強い情動ストレスや激しい運動などがある。

(注2)不穏、せん妄、精神異常、傾眠、けいれん、昏睡。Japan Coma Scale (JCS)1 以上または Glasgow Coma Scale (GCS)14 以下。

(注3)心房細動などの不整脈では心拍数で評価する。

(注4)肺水腫、肺野の50%以上の湿性ラ音、心原性ショックなど重度な症状。New York Heart Association (NYHA)分類 4 度または Killip 分類 III 度以上。

(注5)嘔気・嘔吐、下痢、黄疸を伴う肝障害

(注6)高齢者は、高熱、多動などの典型的クリーゼ症状を呈さない場合があり(apathetic thyroid storm)、診断の際注意する。

(資料2) 一次調査依頼状とはがき

2009年1月

診療科 責任者様

厚生労働省厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班 研究代表者 松本 俊夫

(徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 生体情報内科)

甲状腺クリーゼ 疫学調査担当 赤水 尚史

(京都大学 医学部附属病院 探索医療センター)

特定疾患の疫学に関する研究班 研究代表者 永井 正規

(埼玉医科大学 医学部 公衆衛生学)

疫学調査担当 中村 好一

(自治医科大学 公衆衛生学)

拝啓

初春の候、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「特定疾患の疫学に関する研究」班と「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班との共同研究により、わが国における甲状腺クリーゼの実態を把握するために全国疫学調査を実施することとなりました。

つきましては、ご多忙中のところ大変恐縮でございますが、過去5年間(2004年1月1日～2008年12月31日)の貴診療科における該当疾患患者数を同封の葉書にご記入の上、2009年2月15日までにご返送くださいますようお願い申し上げます。

また、該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、葉書の「1.なし」に○をつけ、ご返送くださいますようお願い申し上げます。

該当する患者ありの場合には、後日個人票をお送りさせていただきますので、あわせてご協力くださいますようお願い申し上げます。

この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

何卒ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局：〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

自治医科大学公衆衛生学

特定疾患の疫学に関する研究班 全国疫学調査事務局

電話：0285-58-7338

FAX：0285-44-7217

臨床事項に関する問い合わせ先：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

京都大学医学部附属病院 探索医療センター

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班

甲状腺クリーゼ 疫学調査担当 赤水 尚史

電話：075-751-4720

FAX：075-751-4731

e-mail: akamizu@kuhp.kyoto-u.ac.jp

記載医師名 _____ 所属診療科名 _____
記載年月日 2009年 _____ 月 _____ 日

甲状腺クリーゼ患者数

2004(平成16)年	1. なし	2. あり	男 _____ 例	女 _____ 例
2005(平成17)年	1. なし	2. あり	男 _____ 例	女 _____ 例
2006(平成18)年	1. なし	2. あり	男 _____ 例	女 _____ 例
2007(平成19)年	1. なし	2. あり	男 _____ 例	女 _____ 例
2008(平成20)年	1. なし	2. あり	男 _____ 例	女 _____ 例

記入上の注意事項

1. 貴診療科における2004年～2008年の5年間(2004年1月1日～2008年12月31日)の甲状腺クリーゼ受診患者についてご記入下さい。
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送下さい。
3. 後日、各症例について第2次調査を行いますのでご協力下さい。
4. ご住所、貴施設名、貴診療科名に誤りがありましたら、お手数ですがご訂正をお願いします。
2009年2月15日までにご返送下さいますようお願い致します。

クリーゼ疑い該当症例も報告お願いします。

(資料3) 二次調査依頼状と調査票

甲状腺クリーゼ 全国疫学調査

2次調査票（個人調査票）

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班
「特定疾患の疫学に関する研究」班

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班
研究代表者：松本俊夫（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学教授）

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「特定疾患の疫学に関する研究」班
研究代表者：永井正規（埼玉医科大学医学部公衆衛生学教授）

本調査に関する照会先

臨床的な事項については

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班 研究分担者 赤水尚史
（京都大学医学研究科 医学部附属病院探索医療センター）

電話：075-751-4720、ファクシミリ：075-751-4731、メール：akamizu@kuhp.kyoto-u.ac.jp

疫学的な事項について、および調査票の返送先

「特定疾患の疫学に関する研究」班 研究分担者 中村好一

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

自治医科大学公衆衛生学教室

電話：0285-58-7338、ファクシミリ：0285-44-7217、メール：nakamuyk@jichi.ac.jp

甲状腺クリーゼ 全国疫学調査

2次調査票（個人調査票）

厚生労働省難治性疾患克服研究「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班
「特定疾患の疫学に関する研究」班

貴施設名 _____

診療科： _____

所在地 〒 _____

記載者氏名 _____ 記載年月日 2009年 ____月 ____日

I. 患者背景

患者イニシャル	姓	・名	性別	男・女	患者通し番号	
生年月日	西暦	年	月	日生	(満	歳)
住所(都道府県)	都・道・府・県					
甲状腺疾患の家族歴	なし・あり	続柄(父母・子供・兄弟姉妹・祖父母) 疾患名()				
既往歴(西暦で記載して下さい)	なし・あり	年	(疾患名)			
		年	(疾患名)			
		年	(疾患名)			
嗜好	飲酒：なし・あり(/日)、喫煙：なし・あり(本/日)					
基礎甲状腺疾患	1. バセドウ病 2. その他(疾患名:) 診断施設： 貴施設 ・ 他施設(施設名:) 治療歴： なし ・ あり 治療開始施設： 貴施設 ・ 他施設(施設名:) 今回のクリーゼまでの罹病期間： 年 月 (基礎甲状腺疾患発病から今回のクリーゼまで) 治療内容：MMI・PTU 錠/日 ・ アイソトープ治療 ・ 甲状腺手術 その他() コントロール状況： 良好 ・ 不良(理由:)					
クリーゼ初診施設	貴施設(科) ・ 他施設(施設名:)					より搬送)
クリーゼ初診日時	西暦	年	月	日		
誘因の有無	なし ・ あり					
クリーゼ誘因	1、抗甲状腺剤の服用不規則や中断 2、甲状腺手術 3、甲状腺アイソトープ治療 4、過度の甲状腺触診や細胞診 5、甲状腺ホルモン剤の大量服用 6、感染症(疾患名:) 7、甲状腺以外の臓器手術(術式:) 8、外傷 9、妊娠・分娩 10、副腎皮質機能不全 11、糖尿病ケトアシドーシス 12、ヨード造影剤投与 13、脳血管障害 14、肺血栓塞栓症 15、虚血性心疾患 16、抜歯 17、強い情動ストレス 18、激しい運動 19、その他()					

II. クリーゼ診断時の臨床所見(体温、脈拍/心拍は治療前の最高値を記入して下さい)

主訴					
身長	cm	体重	kg	体温	°C
血圧	/	mmHg	呼吸数	/分	

甲状腺腫 (触診・超音波)	なし あり：軽度(横径 5cm 未満)・中等症(横径 5cm 以上)・著明腫大(推定重量 100g 以上)
眼症	なし あり (眼球突出 ・ 特有の眼症状)
脈拍数(心拍数)	拍/分(拍/分) 整 ・ 不整 (心房細動 なし ・ あり)
意識レベル	Japan Coma Scale , Glasgow Coma Scale (JCS と GCS の両方の記載をお願いします)
中枢神経症状	なし あり (興奮・不穏・せん妄・精神異常・傾眠・けいれん・昏睡)
心不全症状	なし あり (下腿浮腫・胸水・肺水腫・肺野の 50% 以上の湿性ラ音・心原性ショック) New York Heart Association 分類 1 ・ 2 ・ 3 ・ 4 度 Killip 分類 I ・ II ・ III ・ VI 度 Forrester 分類 サブセット I ・ II ・ III ・ VI
消化器症状	なし あり (嘔気・嘔吐・腹痛・下痢・黄疸を伴う肝機能異常)
経過中合併症 の有無	なし あり (1、ショック 2、横紋筋融解症 3、汎発性血管内凝固症候群 4、多臓器不全 5、その他[疾患名])
その他特記事項	‘流れるような汗’の有無(なし・あり)

III. クリーゼ時の検査成績

血ガス(月 日・ 病日)	検査結果		検査結果
pH		BE (mEq/L)	
検尿 (月 日・ 病日)	検査結果	生化学 (月 日・ 病日)	検査結果
pH		TP (g/dL)	
比重		Alb (g/dL)	
糖		T-Bil (mg/dL)	
蛋白		direct-Bil (mg/dL)	
ケトン体		AST (IU/mL)	
潜血		ALT (IU/mL)	
ウロビリノーゲン		LDH (IU/mL)	
血算 (月 日・ 病日)		CK (IU/mL)	
Hct (%)		ALP (IU/mL)	
Hb (g/dl)		γ-GPT (IU/mL)	
RBC (万/μL)		ChE (IU/L)	
WBC (／μL)		BUN (mg/dL)	
Plt (万/μL)		Cr (mg/dL)	
甲状腺 (月 日・ 病日)		Na (mEq/L)	
TSH (μU/mL)		K (mEq/L)	
freeT4 (ng/dL)		Cl (mEq/L)	
T4 (ng/dL)		Ca (mg/dL)	
freeT3 (pg/mL)		P (mg/dL)	
T3 (ng/dL)		T-Chol (mg/dL)	
TRAb (%または IU/L)		LDL-Chol (mg/dL)	
TSAb (%)		TG (mg/dL)	
TPO-Ab (U/ml) (正常値)		Glucose (mg/dL)	
MCHA (倍)		CRP (mg/dL)	
TG-Ab (U/ml) (正常値)		凝固(月 日・ 病日)	
TGHA (倍)		Fibrinogen (mg/dL)	
その他 (月 日・ 病日)		PT (INR)	
ACTH (pg/mL)		FDP (μg/mL)	
Cortisol (μg/dL)		D-dimer (μg/mL)	
BNP (pg/mL)			

PaO ₂ (mmHg)(FiO ₂ : %)		A-aDO ₂ (mmHg)(FiO ₂ : %)	
PaCO ₂ (mmHg)			
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)			

心エコー所見

LVEF (左室駆出率) : _____ %

心拍出量 : _____ L/分

E/A 比 : _____

(左室急速流入血流速度 / 心房収縮期血流速度) :

LAD (左房径) : _____ mm

IVC (下大静脈) 径 : _____ mm

PVs (肺静脈血流収縮期波速度) : _____ cm/sec

PVd (肺静脈血流拡張期速度) : _____ cm/sec

PVa (肺静脈血流心房収縮期波) : _____ cm/sec