

#### IV. クリーゼに対する治療内容

管理病棟	一般病棟 ・ HCU ・ ICU ・ その他 ( )
抗甲状腺剤投与	なし あり (初期投与量: MMI 経口・静注 mg/日・PTU mg/日)
無機ヨード投与	なし あり (初期投与量: mg/日) (KI、ヨード含有造影剤)
βブロッカー投与	なし あり (使用薬 ,初期投与量: 経口 mg/日、静注 mg/時)
ステロイド剤投与	なし あり (使用薬剤 、初期投与量 mg/日)
強心・昇圧剤投与	なし あり (使用薬 、初期投与量 )
解熱剤投与	なし あり (使用薬 、投与量 /日)
精神神経症状に対する薬剤投与	なし あり (使用薬 、投与量 /日)
その他の特殊治療	なし あり (気管内挿管 ・ 血漿交換 ・ 血液透析 ・ 人工心肺 ・ その他[ ])
その他特記事項 (誘因に対する治療など)	

#### V. 転帰

- 1、改善 (後遺症: なし・あり [ 疾患名 ])
- 2、死亡 (死亡日時 西暦 年 月 日)  
(直接死因: )、剖検 (あり・なし)
- 3、不明 (理由: )

#### VI. 診断基準との合致性

本症例は、甲状腺クリーゼ診断基準 (第1版) により

- 1、甲状腺クリーゼ確実例と診断される。
- 2、甲状腺クリーゼ疑い例と診断される。
- 3、甲状腺クリーゼ疑い例にも診断されない。

(診断されなかった理由: )

ご協力ありがとうございました。

(資料4) 二次追加調査依頼状

2009年12月

病院名

診療科名

記載医師名

日本甲状腺学会・日本内分泌学会「甲状腺クリーゼ 全国疫学調査」班  
赤水 尚史、佐藤 哲郎、磯崎収、鈴木敦詞、脇野修、飯降直男  
坪井久美子、門傳剛、幸喜毅、大谷肇、手良向聡

拝啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

先般、甲状腺クリーゼの全国疫学調査(一次調査)につきまして、貴診療科のご協力をお願い申し上げましたところ、ご多忙中にもかかわらずご協力をいただき誠にありがとうございました。しかしながら、そのご回答に基づきまして本年夏に疫学班から第二次調査個人票を送付させていただきましたが、未だご回答いただいていない由です。

現在のところ、一次調査では230施設から673人の報告があり、そのうち二次調査で333人のご返答がありました。回収率が約50%に過ぎない状況です。疫学班は二次調査の再依頼はしないとのことですが、折角の調査でありかつ貴重な症例であることを鑑みて、疫学班の許可を得て私どもの方から再依頼させていただくこととしました。年末年始の御多忙のところ誠に恐れ入りますが、何卒ご協力のほどお願い申し上げます。

一次調査のご回答に基づきまして、第二次調査個人票を同封致しました(ご回答患者数「 名」に加え、予備を1部同封しております)。重ねてのお願いで誠に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甲状腺クリーゼの受診患者症例につきまして、個人票に可能な範囲でご記入いただき、2010年1月20日までにご返送いただきますようお願い申し上げます。また、匿名化のため、患者姓名や貴院のカルテ番号などは個人票には記載しないようご留意下さい。

ご提出頂いた調査票に不明な点がございました場合には、ご記入下さいました方にお問い合わせをさせていただきますことがあります。その際にはどうぞよろしくお願い申し上げます。個人票の記載内容に関しましては、個人の秘密は固く守り、患者の皆さまへの直接の問い合わせはいたしません。

先生方には多大なご負担をおかけすることとなり、誠に恐縮でございますが、二次調査についても、何卒ご協力下さいますようよろしく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。

敬具

〒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

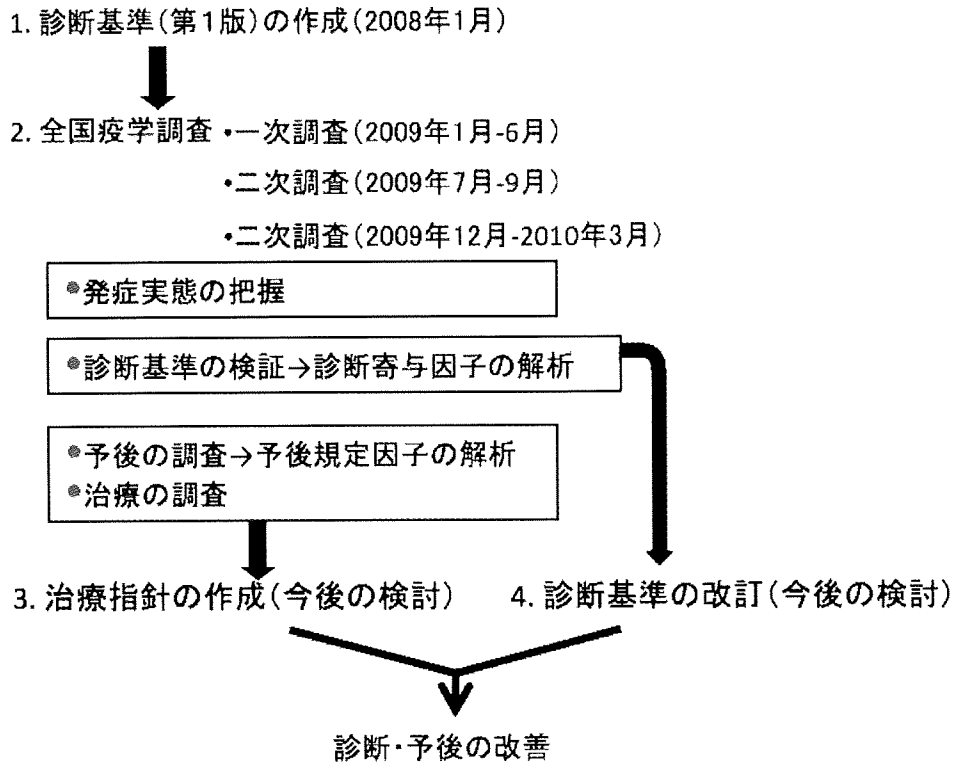
赤水 尚史

電話：075-751-4720

FAX：075-751-4731

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

(資料5) 本研究班のこれまでの活動と今後の展望



## II. 分担研究報告

## 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

分担研究者 磯崎 収 東京女子医科大学医学部内分泌内科 准教授  
佐藤 哲郎 群馬大学医学部病態制御内科 助教

**研究要旨** 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。ま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。また、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。

### A. 研究目的

甲状腺クリーゼ全国疫学調査にて集計した甲状腺クリーゼ患者について当研究班で作成した診断基準（第1版）への合致について各症例で検証する。またこのように診断された症例について

重症度、予後を考慮

して診断基準の妥当性について検討する。さらに、診断基準（第一版）の各症状項目の診断基準の妥当性についても統計学的に検証する。このような検討を通じて現行の診断基準の改定の必要性について検討することを目的とした。

表-1 『甲状腺クリーゼの診断基準（第1版）』の診断項目

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

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

確実例

必須項目および以下を満たす。

- 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。

B. 研究方法

甲状腺クリーゼ全国疫学調査にて集計された症例データについて調査期間、重複例の有無について検討し、対象患者を絞り込むとともに、表-1に記載されている甲状腺クリーゼ診断基準（第一版）に合致するか否か各々の症例の調査表に記入されたデータの見直しを行い、新たに診断を行った。また、診断の妥当性について患者の重症度、予後を加味して統計学的検討を行った。

C. 研究結果

必須項目（甲状腺中毒症の存在）についての検討結果

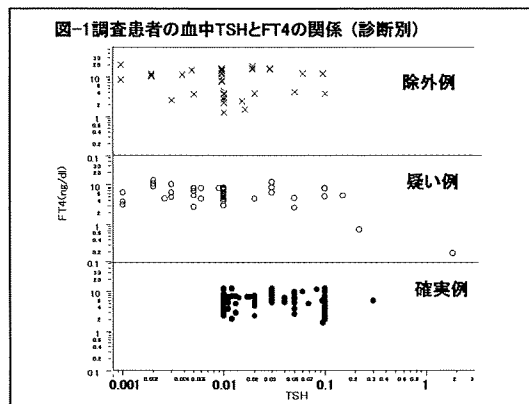
甲状腺クリーゼ全国疫学調査の2次調査表の提出があつた437症例を対象とした。重複例が3症例、期間外症例が25症例であつた。よつて409症例を対象とした。初めに診断基準の症状項目の合致について検討を行い、286症例が確実例、67例が疑い例、56症例が除外例であつた。

表-2 甲状腺クリーゼ全国疫学調査の結果

	一次調査症例数	二次調査症例数
総症例数	671	437
重複例		3
期間外例		25
対象症例		409
確実例	436(推定数)	284*
疑い例	106(推定数)	69*
除外例	86(推定数)	56

\*2例はホルモン低値のため確実例から疑い例になる

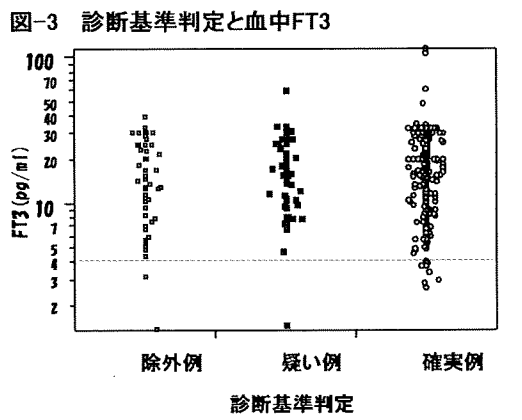
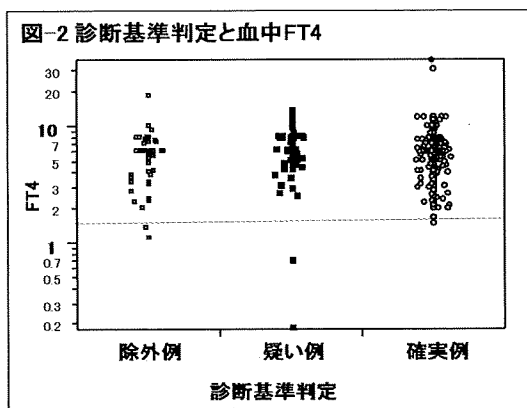
図-1 調査患者の血中TSHとFT4の関係（診断別）



次にクリーゼ診断の必須項目である甲状腺中毒症について検討を行った。図-1は確実例、疑い例、除外例別に血中 TSH と遊離型サイロキシン (FT4) の関係を示したものである。疑い例の 2 症例で FT4 が低値で TSH が高値をとる患者が存在した。これらの症例は症状項目では確実例の基準をみたした。FT4 の低値は誤記入の疑いもあるため担当施設への確認を行ったが、両症例ともにバセドウ病で抗甲状腺薬を服用していたことが判明した。しかし、臨床的にはクリーゼが強く疑われた症例であり、症状項目は合致するため、必須項目のみが欠除することより疑い例として分類することとした。

診断基準別に FT4 FT3 を検討したところ、図-2に示すように確実例での FT4 最低値は 1,47ng/dl と正常値を示す症例も存在したが、このような症例においても TSH は抑制され甲状腺中毒症の存在は確認された。確実例における FT4 の 0.5% 下限値は 1.54 と正常値のほぼ上限を示すことよりクリーゼ確実例が甲状腺ホルモン正常値を示す確率は 1% 未満であると推測された。

図-3 で示すように確実例において FT3 が 4pg/ml 未満を示す症例は 8 例認め、甲状腺クリーゼを発症した患者では全身状態が悪化するため FT4 と比較して FT3 は高くなりにくい症例も存在するため注意が必要である。



しかし、このような症例においても TSH は抑制を認め TSH の測定が重篤な症例において甲状腺中毒症の診断に重要な役割を果たしていることが示唆される。よって必須項目に「重症患者においては FT4 および FT3 が高値とならないことがあり、TSH が抑制されていることで甲状腺中毒症と診断する。」のような注を付ける必要が示唆された。このようなことから、甲状腺中毒症の診断には TSH、FT3、FT4 の同時測定が望ましく、FT3 が低値で FT4 が高値の場合は合併症その他により全身状態が悪化していることが示唆され、さらに FT4 も正常化している場合にはさらに重篤な症例であることが可能性も示唆されるため、TSH のみが抑制されている場合にも甲状腺中毒症の可能性を常に考慮すべきであり、注意を要する。

### 症状項目についての検討

表-3 症状項目の独立性の検討

ノンパラメトリック: Spearman の順位相関係数 ( $\rho$ )

変数	vs. 変数	$\rho$	p 値
体温38以上	中枢神経症状	0.0152	0.7596
脈130以上	中枢神経症状	0.1020	0.0383*
脈130以上	体温38以上	0.0167	0.7367
心不全症状	中枢神経症状	0.0751	0.1275
心不全症状	体温38以上	-0.1708	0.0005*
心不全症状	脈130以上	0.1028	0.0367*
消化器症状	中枢神経症状	0.0504	0.3084
消化器症状	体温38以上	-0.0351	0.4805
消化器症状	脈130以上	-0.0256	0.6046
消化器症状	心不全症状	-0.0320	0.5175

はじめに各々の症状項目の独立性について検討を行った。表-3 に示すように各々の症状項目の出現の間の関係を検討したところ心不全症状と

体温 38 度以上の間に危険率は 0.0005 有意な負の相関関係を認めた。しかし、順位相関係数は -0.1708 でありその寄与率は約 3%と推定されるため、その影響は低く、相互作用は無視できると考えられた。同様に脈拍数 130/分以上と中枢神経症状、心不全と脈拍数 130/分以上も危険率は 0.05 未満と有意な相関関係を認めたが、寄与率は非常に低く相互作用は無視することができることが判明した。

各々の症状項目が本診断基準で診断にどの程度寄与しているかステップワイズ法を用いて検討した。表-4 に示すように中枢神経症状、脈拍数 130/分以上、消化器症状、体温 38 度以上、心不全症状の順で診断に寄与することが示された。すなわち中枢神経症状を重視する本診断基準の特性と妥当性が、全国疫学調査の症例においても示された。さらにこの解析により 5 項目の症状項目がすべて独立に診断に寄与することが示され、5 項目の選択が妥当であることも統計学的に証明された。表-4 されているように自由度調整 R2 乗が 0.6619 であることから、本診断基準においては 5 項目の症候項目で約 66%が説明可能であることが判明した。

表-4 クリーゼ診断における症状項目寄与

ステップ	パラメータ	アクション	有意確率	逐次平方和	R2乗	Cp	p
1	中枢神経症状	追加	0.0000	93.34418	0.4493	258.36	2
2	脈130以上	追加	0.0000	17.36578	0.5329	159.98	3
3	消化器症状	追加	0.0000	14.4857	0.6026	78.241	4
4	体温38以上	追加	0.0000	7.78203	0.6401	35.256	5
5	心不全症状	追加	0.0000	5.407012	0.6661	6	6

SSE	DFE	MSE	R2乗	自由度調整R2乗	Cp	AICc
69.369601	401	0.1729915	0.6661	0.6619	6	449.165

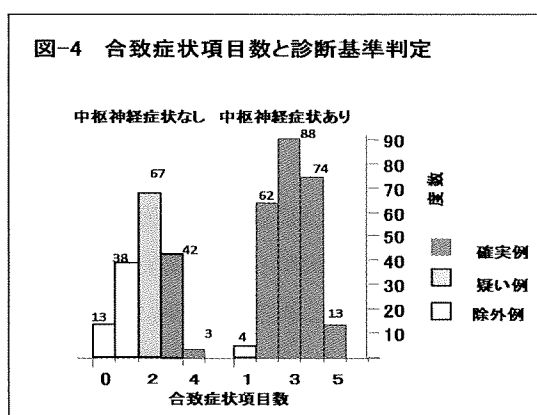


図-4 に各々の診断基準判定別の症状項目合致数を中枢神経症状の有無別にグラフに表示した。グラフからわかるように確実例においては中枢神経症状を伴うものが多く 3 項目以上合致するものが多いことが判明し、クリーゼにおいては中枢神経を含む多臓器が同時に機能不全に陥るという、仮説に合致するものであった。特に今回の調査の中で他の疾患との鑑別が困難と想定される中枢神経症状のみの患者は 4 例と少なく、これらの患者の詳しい臨床症状からもクリーゼとは異なる病態であることが示唆され、中枢神経症状のみの症例の除外は妥当であった。

#### 予後および重症度についての検討

診断基準の有用性を検討するため、予後および重症度との関連について検討を行った。まず、確実例、疑い例、除外例が予後（死亡）との関連があるか検討したところ、表-5 に示すように疑い例 (1) 確実例 (2) と診断されることにより除外例 (0) と比較して死亡率が高くなることが示された (危険率 0.0366)。しかし、寄与率を反映する自由度調整 R 二乗は 0.0086 であり、今回の対象患者ではクリーゼの診断が必ずしも予後を反映しないことが判明した。その説明としてコントロールとする患者が除外例であり、その症例数が少ないために、寄与率が非常に低くなった可能性がある。よって今後は他数例の非クリーゼ患者を含んで統計学検討を行う必要がある。

表-5 診断基準判定の予後(死亡)に対する影響

ステップワイズ法による分析

SSE	DFE	MSE	R2乗	自由度調整R2乗	Cp	AICc
34.891491	407	0.0857285	0.0110	0.0086	1.4277428	160.0089

追加 パラメータ

パラメータ	推定値	自由度	平方和	"F値"	"p値(Prob>F)"
切片	0.06275293	1	0	0.000	1
<input checked="" type="checkbox"/> 診断基準判定 順位変数(0-1&2)	-0.0448958	1	0.389682	4.546	0.0336
<input type="checkbox"/> 診断基準判定 順位変数(1-2)	0	1	0.036721	0.428	0.51347

ステップ履歴

ステップ	パラメータ	アクション	"有意確率"	逐次平方和	R2乗	Cp	p
1	診断基準判定 順位変数(0-1&2)追加		0.0336	0.389682	0.0110	1.4277	2

また、今回の対象症例では死亡した患者の数が少ないため、死亡をアウトカムした検討は問題を生じる可能性も示唆される。

次に入院病床による重症度に対する影響を検討した。すなわち入院時に最重症と判定された患者はICU/CCUに入院するため判定2、中等度はHCUに入院と仮定して1、それほど重症でないと判定された患者は一般病棟に入院したと仮定して0との順位尺度を振り分けた。

表-6に示すようにこのように一般病床に入院した症例と比較してHCU(1)およびICU/CCU(2)に入院した症例の死亡率が有意に高いことが統計学的にも示された。

表-6 予後(死亡)に対する病床別(ICU)重症度の影響

ステップワイズ法による分析

SSE	DFE	MSE	R2乗	自由度調整R2乗	Cp	AICc
34.302703	406	0.0844894	0.0275	0.0251	1.9106299	153.6877

追加 パラメータ

パラメータ	推定値	自由度	平方和	"F値"	"p値(Prob>F)"
切片	0.11636756	1	0	0.000	1
重症度ICU(0&1-2)	-0.0528973	1	0.969356	11.473	0.00078
重症度ICU(0-1)	0	1	0.076956	0.911	0.34052

ステップ履歴

ステップ	パラメータ	アクション	"有意確率"	逐次平方和	R2乗	Cp	p
1	重症度ICU(0&1-2)追加		0.0008	0.969356	0.0275	1.9106	2

上記のように設定された重症度を用いて重症度と診断基準を用いたクリーゼの判定との関係について検討した。

表-7 診断基準判定の重症度(病床別)に対する影響

ステップワイズ法による分析

(-1)*対数尤度	R2乗	Wald/スコアカイ2乗	"有意確率"
355.29351	0.0195		

追加 パラメータ

パラメータ	推定値	自由度	スコアカイ2乗	"有意確率"
<input checked="" type="checkbox"/> 切片[1]	0.60072215	1	0	1
<input checked="" type="checkbox"/> 切片[2]	1.02423439	1	0	1
<input checked="" type="checkbox"/> 診断基準判定 順位変数(0&1-2)	0.42213928	1	13.16369	0.00029
<input type="checkbox"/> 診断基準判定 順位変数(0-1)	0	1	0.114495	0.73598

ステップ履歴

ステップ	パラメータ	アクション	尤度比カイ2乗	"有意確率"	R2乗	p
1	診断基準判定 順位変数(0&1-2)追加		14.09749	0.0002	0.0195	3

表-7に示すように病床別重症度はクリーゼの疑い例、および確実例で有意に高くなり、クリーゼの診断基準で判定は重症度を反映する可能性が

示唆された。また、疑い例と確実例では重症度に差が認められたが、除外例と疑い例では差が認められず、疑い例を含む診断基準の作成は重篤な症例の認識の上からも臨床的に有用な可能性が示唆された。しかし、重症度に対する診断基準を用いた判定の寄与率は2%程度と低く、診断基準を用いたクリーゼの診断と重症度の関係は非常に弱いものであり、個々の症例に適切に対応する必要が示唆される。

次にどのような症状項目の存在が予後および重症度に関与しているか検討を行った。表-8で示すように予後に対しては脈拍数130以上 心不全症状 消化器症状の順で有意に寄与することが判明した。

しかし、これら3項目の寄与率は3%程度であり、診断基準に基づく診断と同様に極めて低いことが判明した。その原因として非クリーゼ患者が少数であり、全体で死亡症例が少ないということが関与していると考えられる。

表-8 予後(死亡)に対する症状項目の影響

ステップワイズ法による分析

SSE	DFE	MSE	R2乗	自由度調整R2乗	Cp	AICc
34.00731	402	0.0847943	0.0331	0.0259	2.1213906	156.4923

ロック追加 パラメータ

追加パラメータ	推定値	自由度	平方和	"F値"	"p値(Prob>F)"
<input checked="" type="checkbox"/> 切片	-0.0014547	1	0	0.000	1
<input type="checkbox"/> 中枢神経症状	0	1	0.000998	0.012	0.91375
<input type="checkbox"/> 体温38以上	0	1	0.009469	0.111	0.7387
<input checked="" type="checkbox"/> 脈130以上	0.07680443	1	0.533787	6.295	0.0125
<input checked="" type="checkbox"/> 心不全症状	0.06328199	1	0.327924	3.867	0.04992
<input checked="" type="checkbox"/> 消化器症状	0.04877441	1	0.230937	2.723	0.09966

ステップ履歴

ステップ	パラメータ	アクション	"有意確率"	逐次平方和	R2乗	Cp	p
1	脈130以上追加		0.0075	0.618448	0.0175	4.5531	2
2	心不全症状追加		0.0544	0.316999	0.0265	2.8322	3
3	消化器症状追加		0.0997	0.230937	0.0331	2.1214	4

症例重症度に対する症状項目の影響について解析した結果を表-9に示した。

表-9 重症度(病床別)に対する症状項目の影響

ステップワイズ法による分析

(-1)*対数尤度	R2乗	Wald/スコアカイ2乗	"有意確率"
336.80386	0.0648		

ロック追加 パラメータ

追加パラメータ	推定値	自由度	スコアカイ2乗	"有意確率"
<input checked="" type="checkbox"/> 切片[1]	1.5541369	1	0	1
<input checked="" type="checkbox"/> 切片[2]	2.01524013	1	0	1
<input checked="" type="checkbox"/> 中枢神経症状	-0.7421094	1	11.48504	0.0007
<input checked="" type="checkbox"/> 体温38以上	0	1	0.859666	0.35383
<input checked="" type="checkbox"/> 脈130以上	-0.5248027	1	5.370876	0.02048
<input checked="" type="checkbox"/> 心不全症状	-1.0822903	1	23.72529	1.11e-6
<input checked="" type="checkbox"/> 消化器症状	0	1	0.432865	0.51059

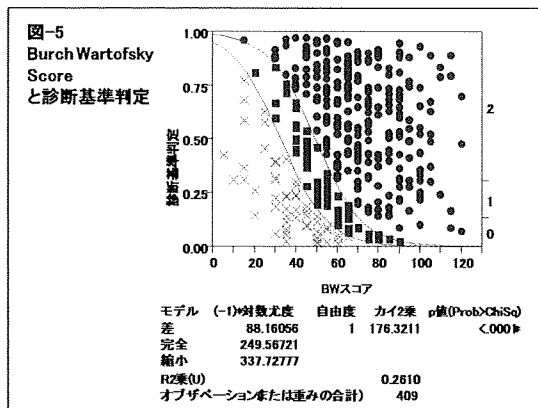
ステップ履歴

ステップ	パラメータ	アクション	尤度比カイ2乗	"有意確率"	R2乗	p
1	心不全症状追加		27.63313	0.0000	0.0384	3
2	中枢神経症状追加		13.6691	0.0002	0.0573	4
3	脈130以上追加		5.366592	0.0205	0.0648	5

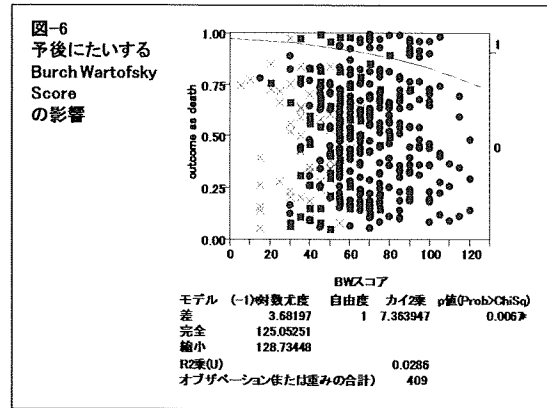
重症度には心不全、中枢神経症状、脈拍 130 以上が有意に関与していることが判明した。しかしその寄与率は 6%程度と非常に低く、症状項目のみから重症度を判定することはできないと考えられた。

### Burch Wartofsky Score についての検討

過去に Burch と Wartofsky の提唱したスコアが存在する(Burch and Wartofsky, Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22: 266)。よってこのスコアについても比較検討した。図-5 に示すように Burch Wartofsky Score (BWS)と診断基準は統計

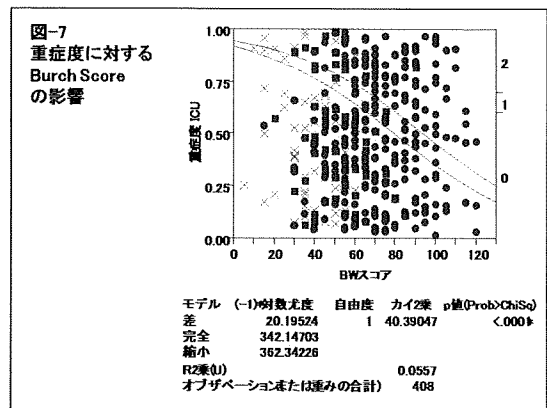


学的にも有意に関連することが明らかとなった。図から明らかなように BWS が 90 点より高い症例ではすべてが確実例である。また BWS で確診例である 61 点以上では除外例は存在しなかったが疑い例は存在した。BWS が 45 点から 60 点の強く疑われる症例においても除外例と疑い例が存在し、24 点以下でも確診例が存在し必ずしも診断基準によるクリーゼの判定と合致しなかった。両者の関係をロジスティック回帰分析で解析すると診断基準による判定に対する BWS の寄与率は 26%程度であることが判明し、必ずしも高い相関を示さなかった。



さらに BWS の特徴を明らかにするため、予後および重症度にたいする影響について検討を行った。

図-6 は予後(死亡)に対する BWS の影響を検討したものである。BWS は有意に死亡率に影響を及ぼしたがその寄与率は 3%未満であり、今回の対照症例においては BWS と死亡との関連は極めて低いことが判明した。



同様に入院病床による重症度と BWS の関係について検討を行った。

図-7 に示すように BWS は重症度に有意に関与するがその寄与率は約 6%であり、重症度への関与は低いと考えられた。上記のように BWS も診断基準による判定と同様に有意の関連を有するが予後(死亡)および重症度に対する寄与率は低かった。このような推論が成立する理由としては死亡症例数が少ないこと、正常に近いコントロール症例数が少ないことが関与している可能性がある。また、もともと甲状腺クリーゼと判定される可能性が高いということで収集された全国疫学

調査症の症例を用いて結論を下すことは適切でないと考えられた。

### 診断基準に影響を及ぼす可能性のある因子の解析

#### 年齢の影響

年齢はホルモン分泌、心機能等に影響を及ぼすことが知られており年齢を補正した診断基準の必要性が示唆される。よって各症状因子に対する年齢の影響について検討を行った。表-10 に示されるように年齢は心不全症状ありと正の相関を示し、体温 38 度以上との負の関係を示し、高齢者では心不全になりやすく、体温は上がりにくいことが示された。しかし、その寄与率は最大でも 6 %程度と低いため年齢の影響は無視することが可能と考えられた。

表-10 症状項目に対する年齢の影響

多変量解析  
ノンパラメトリック Spearman の順位相関係数 (ρ)

変数	vs 変数	Spearman 順位相関係数(ρ)	p値(Prob> ρ )
体温38以上	中枢神経症状	0.0110	0.8247
脈130以上	中枢神経症状	0.1054	0.0330*
脈130以上	体温38以上	0.0030	0.9524
心不全症状	中枢神経症状	0.0721	0.1456
心不全症状	体温38以上	-0.1633	0.0009*
心不全症状	脈130以上	0.1057	0.0327*
消化器症状	中枢神経症状	0.0457	0.3569
消化器症状	体温38以上	-0.0311	0.5323
消化器症状	脈130以上	-0.0182	0.7143
消化器症状	心不全症状	-0.0184	0.7113
計算年齢	中枢神経症状	0.0493	0.3239
計算年齢	体温38以上	-0.1397	0.0061*
計算年齢	脈130以上	-0.0274	0.5837
計算年齢	心不全症状	0.2370	<0.0001*
計算年齢	消化器症状	-0.0125	0.8034

#### 心房細動の影響

表-11 心房細動発生に因する因子に解析(ステップワイズ法での解析)

SSE	DFE	MSE	R2乗	自由度調整R2乗	Cp	AICc
56.977242	291	0.1957981	0.2378	0.2194	7.0198585	371.4684

追加パラメータ	推定値	自由度	平方和	"F値"	"p値(Prob>F)"
<input checked="" type="checkbox"/> 切片	0.11250783	1	0	0.000	1
<input checked="" type="checkbox"/> 心不全症状	0.21373808	1	2.511735	12.828	0.0004
<input checked="" type="checkbox"/> 計算年齢	0.00629275	1	2.940488	15.018	0.00013
<input checked="" type="checkbox"/> 脈130以上	0.2019762	1	2.582159	13.188	0.00033
<input checked="" type="checkbox"/> 重症度 ICU(0-1&2)	-0.0960952	1	2.28039	11.647	0.00073
<input checked="" type="checkbox"/> 重症度 ICU(1-2)	0	1	0.003901	0.020	0.88803
<input checked="" type="checkbox"/> 体温38以上	-0.1115363	1	0.882212	4.506	0.03463
<input checked="" type="checkbox"/> 中枢神経症状	-0.1240865	1	1.026467	5.242	0.02276
<input checked="" type="checkbox"/> 消化器症状	0.07033744	1	0.335805	1.715	0.19136

ステップ	パラメータ	アクション	"有意確率"	逐次平方和	R2乗	Cp	p
1	心不全症状	追加	0.0000	7.921249	0.1060	45.161	2
2	計算年齢	追加	0.0003	2.956717	0.1455	32.111	3
3	脈130以上	追加	0.0002	2.891996	0.1842	19.39	4
4	重症度ICU(0-1&2)	追加	0.0034	1.752326	0.2077	12.471	5
5	体温38以上	追加	0.0267	0.986421	0.2209	9.4497	6
6	中枢神経症状	追加	0.0305	0.927408	0.2333	6.7291	7
7	消化器症状	追加	0.1914	0.335805	0.2378	7.0199	8

クリーゼ患者において心房細動の有無はどのような因子で影響をうけるか、ステップワイズ解析で検討した。表-11 に示すように心房細動の発症は心不全、年齢が高値、脈拍数の 130 以上で有意

に高くなっていることが判明した。しかし、病床別重症度の最も低いもの、体温が 38 度を超えないもの、中枢神経症状のないもので高くなり、消化器症状のあるものでも優位に頻度が高くなることが判明した。このように心不全、頻脈はその発症に関与することが判明し、独立の因子として取り込むことには問題を生じる可能性がある。また 3 つの診断項目が相反することもあり、この点も独立した危険因子として取り扱うことに注意すべき点であった。

表-12 心房細動のクリーゼ診断に対する影響(ステップワイズ法での解析)

SSE	DFE	MSE	R2乗	自由度調整R2乗	Cp	AICc
46.280795	297	0.1558276	0.7022	0.6972	5.6758601	304.9177

追加パラメータ	推定値	自由度	平方和	"F値"	"p値(Prob>F)"
<input checked="" type="checkbox"/> 切片	0.24376151	1	0	0.000	1
<input checked="" type="checkbox"/> 中枢神経症状	0.92620047	1	59.15682	379.630	4.9e-55
<input checked="" type="checkbox"/> 体温38以上	0.31164644	1	7.105622	45.599	7.6e-11
<input checked="" type="checkbox"/> 脈130以上	0.39878769	1	10.47944	67.250	7.3e-15
<input checked="" type="checkbox"/> 心不全症状	0.29660602	1	5.481581	35.177	8.36e-9
<input checked="" type="checkbox"/> 消化器症状	0.41609549	1	11.96411	76.778	1.5e-16
<input type="checkbox"/> 心房細動	0	1	0.105402	0.676	0.41175

ステップ	パラメータ	アクション	"有意確率"	逐次平方和	R2乗	Cp	p
1	中枢神経症状	追加	0.0000	75.99755	0.4889	210.2	2
2	脈130以上	追加	0.0000	12.042	0.5884	135.01	3
3	消化器症状	追加	0.0000	10.2125	0.6321	71.545	4
4	体温38以上	追加	0.0000	5.417921	0.6670	38.814	5
5	心不全症状	追加	0.0000	5.481581	0.7022	5.6757	6

さらに表-12 に示すように診断基準による診断に第6の項目として心房細動を加味しても採用されないことから、心房細動を独立の因子として取り扱うことには問題があると考えられた。

#### 体温の基準値についての再検討

診断基準で採用した体温の基準は 38.0 度以上と自験例の非クリーゼ症例と既報のクリーゼ患者の体温をもとに決定した。今回全国疫学調査でのクリーゼ除外例と確定例について体温の診断基準値について再度検討を行った。

表-13 除外例および確定例症例の体温分布

クリーゼ除外例		クリーゼ確定例	
100.0%	最大値 41.2	100.0%	最大値 41.2
99.5%	41.2	99.5%	41.125
97.5%	40.8425	97.5%	40.525
90.0%	38.99	90.0%	39.65
75.0%	4分位点 37.9	75.0%	4分位点 39
50.0%	中央値 37.2	50.0%	中央値 38
25.0%	4分位点 36.675	25.0%	4分位点 37.1
10.0%	36.05	10.0%	36.5
2.5%	35.755	2.5%	35.7875
0.5%	35.7	0.5%	32.8
0.0%	最小値 35.7	0.0%	最小値 32.2

表-13 に示すようにクリーゼ確定例の体温の中

中央値は 38.0 度であり、一方クリーゼ除外例の体温の中央値は 37.2 度でありその上の四分位値は 37.9 度であった。すなわちクリーゼ症例の約半数は体温基準に合致せず、非クリーゼ症例の 25% は体温が 37.9 度以上となることが判明し、体温基準のみではクリーゼの診断は困難なことが推測された。このことは診断にたいする 38 度以上という体温基準の寄与率は心不全の次に低いことよりも推測される。

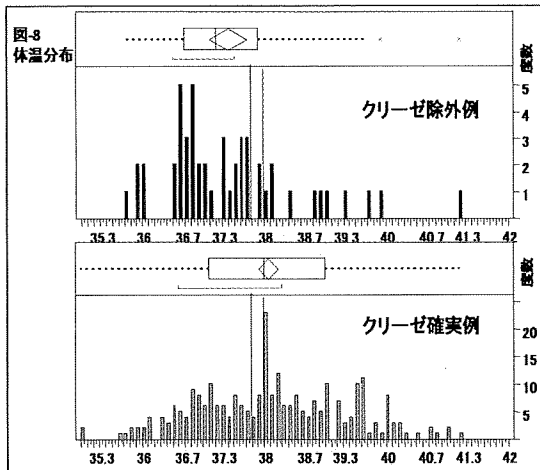
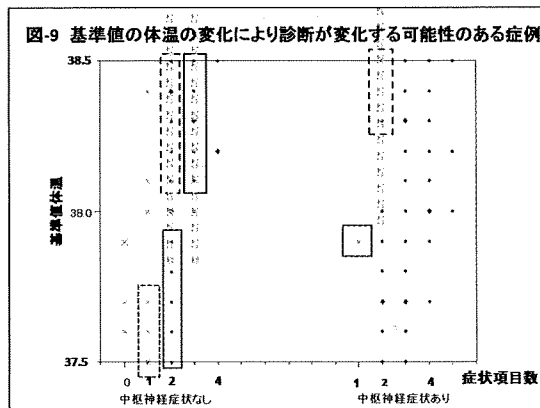


図-8 に示すように確実例では 38 度にピークを有し、その下になだらかな山を有するクリーゼ除外例では 37.8 度未満に 36.8 度を中止としたピークを有した。



本診断基準では、単独でクリーゼの診断を行うのではなく、他の合致する症状項目を合計した判定する。よって診断基準の体温が変更されることにより診断が変わる症例について症状項目の数別に図-9 に示した。図に示すように基準体温が下

がることにより実線で囲まれている部位に分布する症例、すなわち基準合致数が 2 項目の症例は疑い例から確実例、中枢神経症状以外の 1 項目のものは疑い例、中枢神経症状項目のみのものは確実例となる。このよう判定基準体温の変化により何症例の診断が変更されるかを示したものが表 14 である。

表-14 体温の診断基準値の38.0度よりの変化により診断が変わる症例数(累積症例数)

基準の体温	除外→疑い	疑い→確実	除外→確実	疑い→除外	確実→疑い	確実→除外
38.5				10	10	2
38.4				8	9	1
38.3				7	8	1
38.2				6	6	
38.1				5	2	
37.9	0	1	1			
37.8	0	3	1			
37.7	2	4	1			
37.6	4	7	1			
37.5	6	9	1			

この表からわかるように診断基準の体温が 37.5 度まで下がった場合にも診断が変更になる症例は総計で 16 名、診断基準の体温が 38.5 度まで上がった場合にも 22 名と基準体温の変化による診断の変更は比較的少ないとも想定される。しかし、対象とした患者はクリーゼとして調査された患者であり、除外例は 409 名中 56 例と少ないが、実際の診療ではクリーゼと確定診断される症例と少なくとも同程度の症例が来院すると予想される。また基準値の体温をさげることにより確定診断となる症例は神経症状のみの患者がおり、クリーゼによる意識障害か源疾患による意識障害の判定が困難な症例も存在する。

また、診断に対して体温の絶対値の単独での寄与率を検討した。体温は単独での相関係数 R の二乗は 0.0021 であり、単独ではほとんど寄与していないとも想定される。しかしながら、中枢神経症状、頻脈、心不全、消化器症状の有無を加味して重回帰分析を行うと、体温は有意に寄与していることが判明した。しかし、ステップワイズ解析では最も寄与率が少なかった。図-14 より今回対

象とした患者では基準体温を 37.8 度に変更すると診断も変更となる症例は 4 症例存在する。

図-15 体温基準による各症状項目の寄与率

体温 38度 以上の診断						
ステップ	パラメータ	アクション	“有意確率”	逐次平方和	R2乗	Cp p
1	中枢神経症状	追加	0.0000	91.1183	0.4657	227.24 2
2	脈130以上	追加	0.0000	15.41459	0.5444	138.68 3
3	消化器症状	追加	0.0000	13.58693	0.6139	60.861 4
4	心不全症状	追加	0.0000	4.032188	0.6345	39.173 5
5	体温(測定値)	追加	0.0000	5.987019	0.6651	6 6
体温 37.8度 以上の診断						
ステップ	パラメータ	アクション	“有意確率”	逐次平方和	R2乗	Cp p
1	中枢神経症状	追加	0.0000	88.51152	0.4601	223.16 2
2	脈130以上	追加	0.0000	15.86684	0.5426	132.08 3
3	消化器症状	追加	0.0000	12.73114	0.6088	59.404 4
4	体温(測定値)	追加	0.0000	4.241581	0.6309	35.524 5
5	心不全症状	追加	0.0000	5.544558	0.6597	6 6

表 15 に示すように診断に対する体温の絶対値単独での寄与率は 0.0026 と低いですが、重回帰分析では体温は心不全より寄与率が高くなる。このような 37.8 度を用いた体温項目とその他の 4 項目の症状項目を加味したクリーゼ診断に対する寄与率は 0.655 と 38 度を基準とした場合に比較して差がない。

このように体温は単独では、クリーゼ診断に対する寄与が低いことを考慮する必要がある。また、実際には多くの非クリーゼ患者との鑑別を行わなくてはならないため、体温以外の診断項目を用いて 2 倍の非クリーゼ症例とクリーゼ患者を鑑別する状況を仮定するとクリーゼ患者の 50% が合致する確実例の中央値と、非クリーゼ症例の 75% が除外される非クリーゼ症例の上四分値が想定される。この条件では同数のクリーゼ、症例と非クリーゼ症例が体温条件のみで選定されているが、クリーゼ患者の比率は 2 倍になっている。このように中央値と四分値を使用することにより、診断される確率を約 4 倍まで高めることが可能となる。今回の症例ではそれぞれ値は 38.0 度、37.9 度であり、今回用いた 38.0 度という基準体温は妥当であった。また、今回の調査症例では基準体温を下げて各種の解析に大きな影響がないことが判明したが、その理由としては先にも指摘したが対象とする非クリーゼ症例が少ないことが影響していた。よって臨床的に問題がないか検討

するためには非クリーゼ患者を追加して検討する必要がある。

#### D. 考察

全国疫学調査の症例の解析から診断基準の必須項目である甲状腺中毒症の存在については重症例では甲状腺ホルモン値が低下する傾向があり、特に遊離 T 3 でその傾向が強く、TSH の抑制が参考となることが判明した。このため遊離 T 4、遊離 T 3、TSH の同時測定が望まれる。

診断基準の 5 個の症状項目については統計学的検討でも独立性が維持されていることが調査症例からも判明した。また、各々の項目はすべて有意に診断に寄与しており、5 項目の選択が妥当なことを裏付けた。各々の項目の診断に対する寄与率は中枢神経症状が最も大きく、中枢神経症状を含む確実例が 284 症例中 239 症例を占め、クリーゼの診断における中枢神経症状の重要性が明らかとなった。診断基準を用いたクリーゼの判定と予後および重症度の間には有意な相関を認めたが、その寄与率は必ずしも高いものとはいえず、予後に関しては死亡症例の割合が少ないこと、重症度に関してはクリーゼとして収集された症例のためコントロールとなる軽症例が少ないこともあり、高い相関性を得ることができなかつたと考えられる。しかし、死亡には頻脈、心不全、消化器症状が寄与することが、重症度には心不全、中枢神経症状、頻脈の順に関与することが判明し、重症患者の管理には意識障害、循環器動態が重要であり、末期には黄疸を伴う重症肝障害が出現するという臨床的経験とよく合致した。

以前より臨床的に使用される唯一の判定スコアである Burch Wartofsky Score は診断基準判定に有意に寄与し、その寄与率は 26% と比較的良好な相関を示した。予後および重要度に対する寄与率は 10% 以下であり、関連性は低かった。

クリーゼの診断に対する年齢の影響は今回の症例では認められず、心房細動の存在は単独では

診断に関与することはなく、5 項目の診断基準が妥当なことが示された。また、体温に関しても 38 度という基準温度は妥当と思われた。

#### E. 結論

全国疫学調査の集計結果を用いた解析においてもクリーゼ診断における本診断基準の有用性が明らかとなった。今後の課題としては今回得られた集計データを基にさらに甲状腺クリーゼに特異的な重症度の判定基準と予後の予想法を確立するとともに、これらのデータに基づいた新たな甲状腺クリーゼの治療ガイドラインの作成を行う必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし。

##### 2. 学会発表

###### ①Takashi Akamizu, Tetsuro Satoh, Osamu Isozaki,

Atsushi Suzuki, Shu Wakino, Tadao Ihuri, Kumiko Tsuboi, Tsuyoshi Monden, Tsuyoshi Kouki: Novel diagnostic criteria for thyroid storm THYROID SATELLITE SYMPOSIUM of ICE2010, Kyoto, March 25, 2010.

###### ②佐藤哲郎:甲状腺クリーゼ全国疫学調査 第 83

回日本内分泌学会学術総会 京都 H22年3月  
26日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

## 甲状腺クリーゼの発症実態解析

分担研究者 佐藤 哲郎 群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科 助教  
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 甲状腺クリーゼの発症実態は不明である。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、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、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、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。

### A. 研究目的

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）」に基づいて全国疫学調査を実施し、報告されたクリーゼ症例について集計・解析を行い、日本における甲状腺クリーゼの発症実態を明らかとし、更に甲状腺クリーゼの診断と予後の改善を目的とした。

### B. 研究方法

甲状腺クリーゼ全国疫学調査は、厚生労働省難治性疾患克服事業「特定疾患の疫学に関する研究班」と共同で、「難病の患者数把握と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第2版）」に基づいて実施した。調査期間は甲状腺クリーゼが稀少疾患であることから5年間（2004年1月1日～2008年12月31日）とし、調査対象科は内科（内分泌代謝科）、ならびにクリーゼ症例が急患として受診する可能性の高い循環器科、救急科（救急・集中治療部）とした。2009年1月に、層化階層抽出された全国の病院、診療所と甲状腺疾患を専門とする特別階層病院（11施設）の計1、463施設に、甲状腺ク

リーゼ症例の有無を照会する一次調査票を発送した。「甲状腺クリーゼ症例あり（疑い例も含む）」と回答のあった施設（665例）に対し、2009年5月に二次調査票を送付し、回答（335例）を得た。しかしながら回収率が50%であったため、更に症例を集積する目的で、二次追加調査を2010年1月締め切りで実施した。102例の追加症例が集積され、二次初期調査と併せて、計437例のクリーゼ症例（疑い例を含む）の臨床データが回収された。（最終回収率65%）。

二次調査で回収された全症例について、まず診断基準（第1版）との整合性を確認し、除外例を除いた甲状腺クリーゼ確実例、および疑い例について、1）発症年度別症例数、2）発症月別症例数、3）初期受診診療科分布、4）年齢、5）性別、6）基礎甲状腺疾患、7）基礎甲状腺疾患罹病期間、8）発症前コントロール状況、9）甲状腺腫と眼症の程度、10）クリーゼ誘因分布、および11）予後について解析を行った。

（倫理面への配慮）

本全国疫学調査は、研究班委員長の所属機関倫理委員会において承認済みである。

### C. 研究結果

全国疫学二次調査票回収437例について診断基準（第一版）との整合性を確認し、このうち同一施設の複数診療科からの重複報告例3例、ならびに調査期間外報告症例25例を除外したクリーゼ確実例286例、および疑い例67例（計353例）について以降の集計・解析を行った。

#### 1) 発症年度別症例数

調査対象期間の5年間において、2004年～2006年の3年間では52～61例/年と報告数はほぼ横ばいであったが、2007年は77例、2008年は106例とクリーゼ報告数の明らかな増加を認めた（図1）。2007年、2008年の症例数の増加には、クリーゼ診断基準作成などの本研究班の活動が寄与しているものと推察した。

#### 2) 発症月別症例数

クリーゼ確実例、疑い例の月別発症数について解析したところ、11月が17例と症例数がかつとも少なく、次いで2月、3月が20例であった。他の月においてはほぼ一定の症例数（28～39例/月）が報告されており、クリーゼの発症に明らかな季節性発症を認めなかった（図2）。

#### 3) 初期受診診療科分布

調査票を送付した3診療科において、クリーゼ症例が最初に受診した診療科内訳は、内科188例（69%）、循環器科28例（10%）、および救急科56例（21%）であった（図3）。

#### 4) 性別

教科書的なバセドウ病罹病者の男女比1:8に比較して、報告されたクリーゼでは男性90例、女性256例と男女比約1:3であり、男性においてクリーゼ発症比率が多かった（図4）。

#### 5) 発症年齢分布

336例のクリーゼ症例発症年齢は、12歳から88歳まで分布しており、全体の平均年齢45.

4±0.9歳であった。性別平均年齢は男性43.7±2.1歳、女性43.2±2.4歳であり、有意差を認めなかった。65歳以上の高齢者クリーゼ例も51例（15%）認め、うち21例は75歳以上の後期高齢者であった（図5）。

#### 6) 基礎甲状腺疾患

甲状腺クリーゼの基礎甲状腺疾患としてバセドウ病が97%を占め、残り3%は破壊性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎、Plummer病などであった（図6）。

#### 7) 基礎甲状腺疾患罹病期間分布

次にクリーゼ発症までの基礎甲状腺疾患の罹病期間について検討を行った。クリーゼ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108例と全体の約45%を占めていた。更に、罹病期間1年未満の症例のうち、49例（全症例の約20%）はいきなり甲状腺クリーゼで発症した甲状腺中毒症症例であった（図7）。

#### 8) クリーゼ症例の甲状腺腫と眼症

甲状腺クリーゼ症例の90%に甲状腺腫を認め、横径5cm未満の軽度腫大が23%、横径5cm以上の中等度腫大が59%、および推定重量100グラム以上の著明腫大例が17%であった。また、眼球突出や特有の眼症状といった甲状腺眼症を示す例は43%であった。

#### 9) 甲状腺クリーゼの誘因分布

クリーゼ発症時に誘因を認めた症例は70%であり、明らかな誘因を認めない症例も30%と多数認めた。誘因の詳細な内訳は、下表のようであった。

誘因	症例数（重複あり）
抗甲状腺剤の服用不規則	122
感染症	87
糖尿病ケトアシドーシス	12
ストレス	12
外傷	12
甲状腺以外の手術	8
甲状腺アイソトープ治療	6

妊娠分娩	5
脳血管障害	3
激しい運動	2
虚血性心疾患	1
副腎皮質機能不全	1
ヨード造影剤投与	1
抜歯	1
その他	21

クリーゼの誘因として過去に報告のある甲状腺手術、肺血栓塞栓症、過度な触診細胞診、甲状腺ホルモン剤多量服用は、本調査では認めなかった。その他の誘因として、βブロッカー投与、気管支喘息発作（4例）、過労、睡眠不足、慢性関節リウマチ増悪、抗甲状腺剤副作用による甲状腺中毒症の悪化、急性膵炎、ひきこもりによる治療中断、重症筋無力症増悪、十二指腸潰瘍穿孔、心不全、転倒、大量飲酒、腎梗塞、糖尿病悪化、肝硬変、肺腫瘍、腎動脈瘤破裂、およびアナフィラキシーショックの報告があった。

#### 10) 誘因感染症分布

感染症は、抗甲状腺剤服用不規則について2番目に多い誘因であったが、その内訳は下表のようになっていた。

感染症	症例数（重複あり）
上気道感染症	34
下気道感染症	17
インフルエンザ	4
感染性胃腸炎	5
肝、胆道系疾患	4
尿路感染症	6
脳膿瘍	1
髄膜炎	1
齲歯	2
急性甲状腺炎	1
下肢蜂窩織炎	2
無顆粒球症、敗血症	3
Focus 不明	2

#### 11) 予後

クリーゼ確定および疑い例353例中死亡例は38例であり（クリーゼ疑い例3例を含む）、

平均年齢48歳（20～82歳）であり、全体死亡率は10.8%であった。性別では男性11名、女性21名で、男女別の死亡率に有意差を認めなかった。また65歳未満の患者死亡率は13.5%で、65歳以上の高齢者でも13.0%と同様の死亡率であった。入院管理病棟別死亡率は下表のようであり、全身管理が必要な重症例ほど死亡率は高かった。

管理病棟	症例数	死亡数	死亡率
一般病棟	179	8	4.5%
HCU	33	5	15.2%
ICU	115	20	17.4%
その他*	15	3	20%

\* 救急部外来、CCU、精神科閉鎖病棟など

#### 12) 死亡症例の誘因分布

死亡症例の誘因分布は下表のようであり、急性上気道炎や感染性胃腸炎など common disease の場合もあり、また甲状腺アイソトープ治療後において2例死亡を認めた。

誘因	症例数
抗甲状腺剤服用不規則	16
感染症	6
アイソトープ治療	2
外傷	1
糖尿病ケトアシドーシス	1
その他	7

#### D. 考察

本全国疫学調査によって、日本における甲状腺クリーゼの発症実態がはじめて明らかとなった。解析結果より、甲状腺クリーゼはいったん発症すると、診断、治療法の進歩した現在でも死亡率約11%と依然として致死率の高い病態であることが確認された。診断基準（第1版）において、甲状腺クリーゼは、「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に、何らかの強いストレスが加わった時に発症することが多い」と定義されている。本疫学調査の結果から、（1）甲状腺クリーゼの約20%は基礎甲状腺疾患未治療の状態が発症する、（2）

約30%は明らかな誘因を認めない、(3) 上気道炎や感染性胃腸炎などの common disease が誘因となり、死亡に至る場合もある、(4) 甲状腺アイソトープ治療は比較的にあるとされているが、クリーゼに陥り死亡に至った例もあることが明らかとなった。

#### E. 結論

発熱、頻脈、中枢神経症状、循環器症状、あるいは消化器症状といった非特異的症状を主徴とする甲状腺クリーゼは、初診として救急医療現場を受診する場合も多く、鑑別救急疾患の一つとして念頭におくことは早期診断・治療という観点から重要である。一方、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時期には甲状腺クリーゼ発症に特に注意が必要である。約35%のクリーゼ症例において、抗甲状腺剤服用不規則を誘因として認めており、抗甲状腺剤の服用指導がクリーゼ発症予防に重要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

甲状腺疾患、特に甲状腺クリーゼという致死性病態について一般市民やバセドウ病患者に対して啓蒙することは、プレクリーゼ症例の医療機関への早期受診を促す意味で重要と思われる。また、甲状腺クリーゼ診断基準(第1版)を、内分泌代謝専門医のみならず、家庭医や救急・循環器専門医にも周知し、更に甲状腺アイソトープ治療がクリーゼの誘因になることも改めて周知することが必要である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① Satoh T, Yoshino S, Katano A, Ishizuka T, Tomaru T, Shibusawa N, Hashimoto K, Yamada M, Mori M. Isolation of a novel leptin receptor gene promoter preferentially functioning in neuronal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 389:673-677, 2009
- ② Satoh T, Ishizuka T, Yoshino S, Tomaru T, Nakajima Y, Shibusawa N, Hashimoto K, Yamada M, Mori M. Roles of proteasomal 19S regulatory particles in promoter loading

of thyroid hormone receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 386:697-702, 2009.

- ③ Satoh T, Ishizuka T, Tomaru T, Yoshino S, Nakajima Y, Hashimoto K, Shibusawa N, Monden T, Yamada M, Mori M. Tat-binding protein-1 (TBP-1), an ATPase of 19S regulatory particles of the 26S proteasome, enhances androgen receptor function in cooperation with TBP-1-interacting protein/Hop2. *Endocrinology*, 150: 3283-3290, 2009.
- ④ 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.
- ⑤ 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.
- ⑥ 赤水尚史: 甲状腺クリーゼの診断基準と治療. *日本医事新報* 4448:49-53, 2009.

##### 2. 学会発表

- ① Watanabe M, Hayashi F, Nanba T, Inoue N, Akamizu T, Iwatani Y: Association of the -31C/T Functional Polymorphism in the Interleukin-1  $\beta$  Gene with the Intractability of Graves' Disease and the Promotion of TH17 Cells. 80<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Thyroid Association. Palm Beach, Florida. Sept. 23-27, 2009.
- ② 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. 9<sup>th</sup> Asia and

Oceania Thyroid Association Congress.  
Nagoya Congress Center. Nov. 1-4, 2009.

- ③ 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).
- ④ Hinata T, Watanabe Y, Morita K, Kimura F, Akamizu T: Influence of sera and TSH monoclonal antibodies from patients with Graves' disease/ophthalmopathy on growth and differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. 14<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology, Kyoto International Conference Center, March. 26-30, 2010.
- ⑤ 佐藤哲郎: 臨床重要課題 甲状腺クリーゼの全国疫学調査. 第52回日本甲状腺学会、11月4日、名古屋、平成21年
- ⑥ 佐藤哲郎: クリニカルアワー 甲状腺疾患の診療 Update ①甲状腺クリーゼの全国疫学調査. 第83回日本内分泌学会学術総会、3月26日、京都、平成22年
- ⑦ 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.
- ⑧ 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.
- ⑨ 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.
- ⑩ 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.

- ⑪ 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.

#### 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  
なし

図1. 調査期間年度別症例数



図4. クリーゼ性別

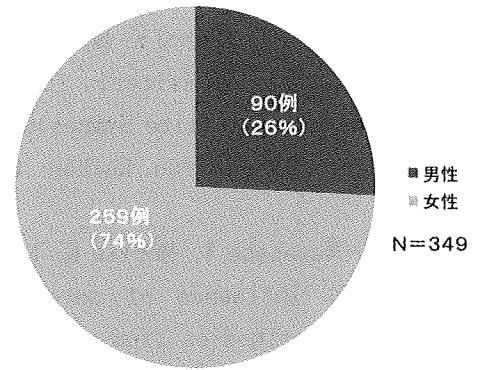


図2. 発症月別症例数

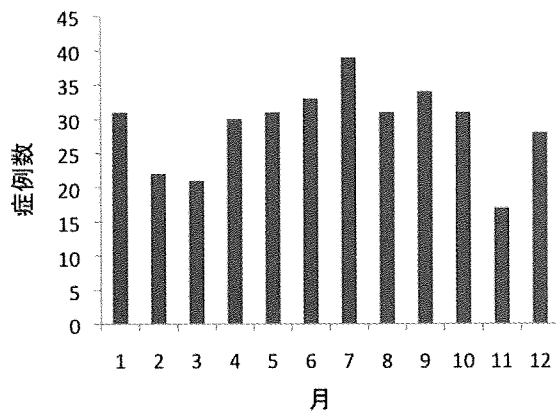


図5. 発症年齢

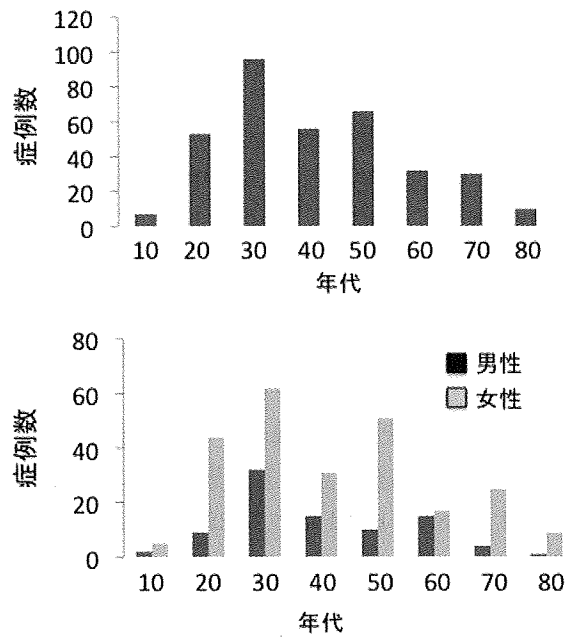


図3. 初期受診診療科

