

図6. 基礎甲状腺疾患

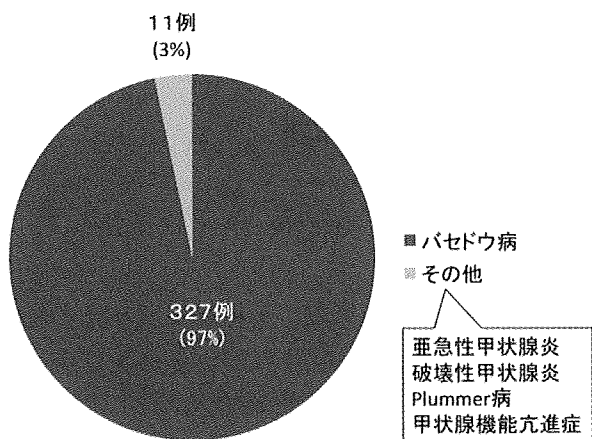
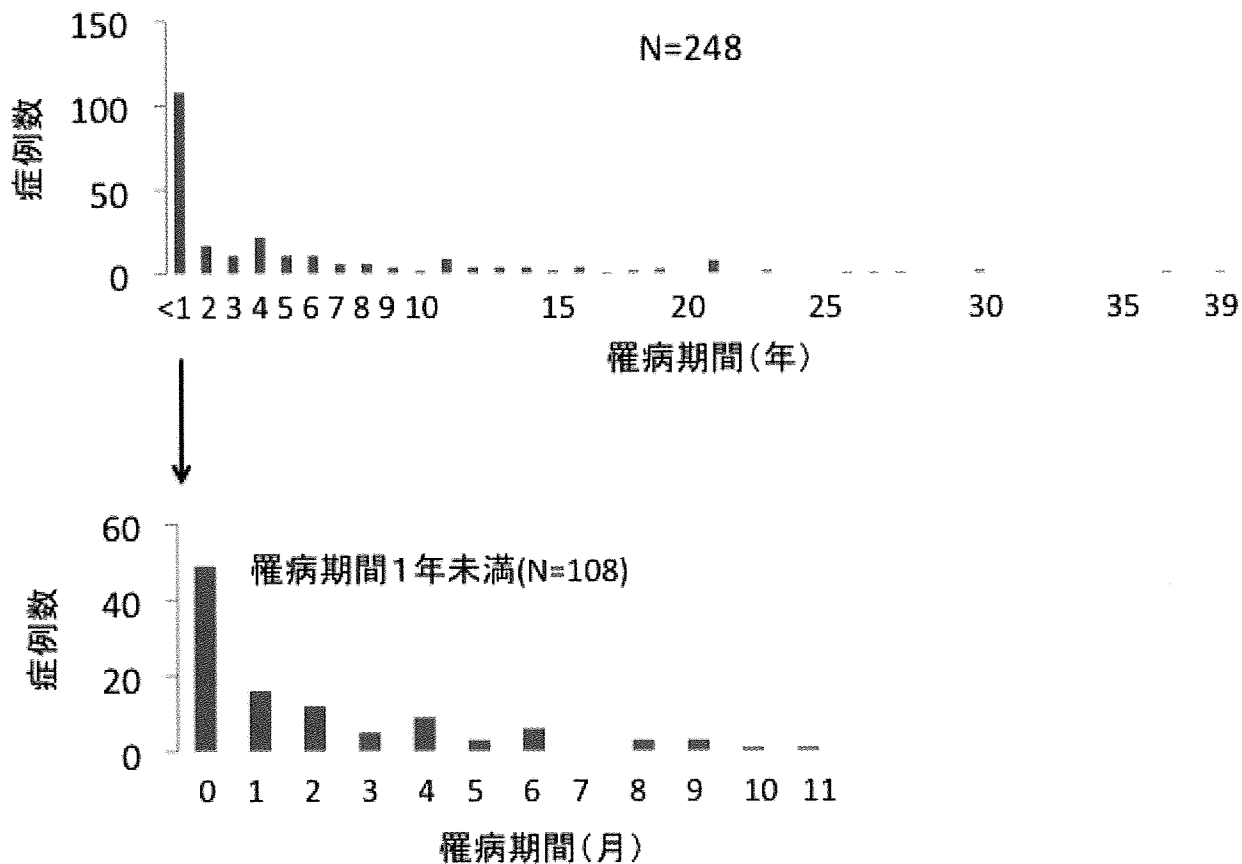


図7. 基礎甲状腺疾患罹病期間



## 甲状腺クリーゼにおける中枢神経症状の解析

分担研究者 門傳 剛 獨協医科大学内分泌代謝内科 准教授

研究要旨 日本甲状腺学会が2008年に提示した「甲状腺クリーゼの診断基準」の検証と有用性の確認を行うために全国の主な病院機関にアンケートの協力を依頼し全国疫学調査を行った。その集計を行い、診断基準の主項目の一つである中枢神経症状に対して詳細な解析を行った。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。

### A. 研究目的

甲状腺クリーゼは甲状腺機能亢進症が極端に増悪し、生命の危機に直面した重篤な状態とされる<sup>1)</sup>。高熱、頻脈、多汗、下痢、精神不安の症状を認め、早急に治療を行わないと致命的となり得る。しかし、今まで我が国では甲状腺クリーゼの診断基準は無く、種々の問題があるもののBurch&Wartofskyによるスコア（BWスコア）を基準に診断していた<sup>2)</sup>。そこで日本甲状腺学会が2008年に甲状腺クリーゼの診断基準を作製し発表した<sup>3)</sup>。この診断基準は今までの国内外の甲状腺クリーゼの報告例と数カ所の医療機関における甲状腺クリーゼの症例を解析し作製した。この診断基準の特徴は中枢神経症状に重きがおかれている点である。今回、その診断基準を検証することを目的に全国疫学調査を行った。主項目の一つである中枢神経症状の詳細を全国疫学調査を基にして明らかにすることが本研究の目的である。

### B. 研究方法

2009年4月から全国の主な医療機関に症例記入のアンケートを依頼し、2003年1月1日から2007年12月31日までの5年間で診察、治療し

た甲状腺クリーゼと診断した症例の全国疫学調査を行った。集計した症例のデータの中枢神経症状に関する記載を解析した。解析には解析ソフトJMP-8（SAS Institute Japan）を用いた。

（倫理面への配慮）

解析の中心となる主任研究者が在籍する京都大学の倫理委員会に研究内容を審査していただき承認された。個人の名前、プライバシーが公表されることは皆無であり、倫理的に本研究には問題は無い。

### C. 研究結果

#### 1. データの解釈

まず最初に全国疫学調査の解析をするにあたり、解釈の統一をこころみた。中枢神経症状の項目は興奮、不穏、せん妄、精神異常、傾眠、けいれん、昏睡の7項目については症状の有無を記入してもらうことにしたが、これはそのままの解釈で行い、記述していないものは無しとして判定した。次にJCS、GCSの点数についての記入項目も記述どおりで解析したが、記述に不明な点、あるいは解釈があわない時は、他の症状と照らし合わせて症例にもっとも当てはまる点数を採用した。たとえばGCSが15点で中枢神経症状が無くしてJCSがI-1と記入

されているものが多く、これは意識清明と考えられるため、JCSは0点として解釈した。しかし症状が無くてもGCSが14点以下のものに関してはJCSは記述どおりで解析を行った。また記述ミスと思える2つのうちのどちらかわからないものは、症状(点数)として重篤の方を採用した。(JCSでII-1と記述があればII-10として扱う) またGCSの点数で0点が軽い方として記入されているものもあり、JCSや症状の有無からそれらはGCS15点として解析した。それでも解釈ができないものは記述無しとして扱った。

疑い例を含めると353例中241例(68.3%)で中枢神経症状を認めた。男性では確実例では89%(68/76)、確実例と疑い例を含めると76%(68/90)の症例に中枢神経症状が認められた。女性では確実例では82%(168/204)、確実例と疑い例を含めると65.6%(170/259)であった。確実例でも(P=0.15)確実例と疑い例を含めて(P=0.08)も中枢神経症状の発症率には男女の性差は認めなかった(表1)。

年齢別解析では20から50歳代の発症が多いがこれは甲状腺クリーゼ全体の発症年齢の分布と同じである。全体男女別に解析しても中枢神経症状の有無による差は認められなかった(図1、表1)。

## 2. 中枢神経症状の年齢、性別解析

甲状腺クリーゼ診断基準第1版に基づき中枢神経症状の有無を年齢と性別で解析した。全体では確実例284例中239例(84.2%)に中枢神経症状を認め、

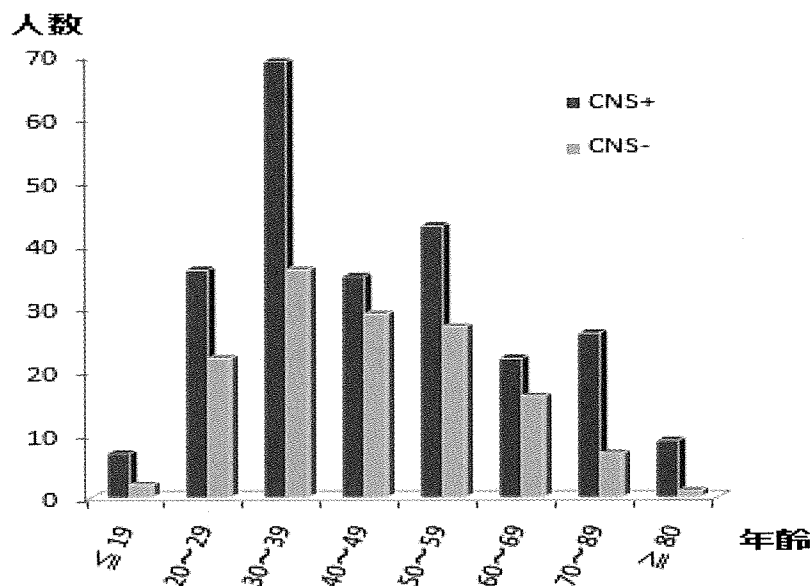


図1. 甲状腺クリーゼの中枢神経症状の性別、年齢解析

	確実例	疑い例	除外例
全体	CNS(+) 239 (46.1±17.6)	2 (41±7.1)	4 (47±18.7)
	CNS(-) 45 (41.4±14.5)	67(45.6±15.3)	52 (45.2±16.7)
男	CNS(+) 68 (44.5±7.1)	0	2 (57.5±24.7)
	CNS(-) 8 (36.9±7.1)	14 (46.8±14.6)	13 (45.7±19.2)
女	CNS(+) 168 (46.7±18.3)	2 (41.0±7.1)	2 (36.5±0.7)
	CNS(-) 36 (42.4±15.5)	53 (45.6±15.5)	39 (45.1±16.0)

N (年齢:平均±標準偏差)

表1. 甲状腺クリーゼの中中枢神経症状有無の年齢別解析

### 3. 中中枢神経症状の出現頻度

「甲状腺クリーゼ診断基準」では中中枢神経の症状項目としてとして甲状腺クリーゼの診断基準では不穏、せん妄、精神異常、傾眠、けいれん、昏睡の6項目が挙げられている。しかしBurchスコアの換算項目では“興奮”もあげられている。アンケートでは興奮を含めた7項目の有無を調査しており、今回“興奮”を含めた解析を行った。しかし“興奮”のみの記載で、JCS0点とGCS15点では中中枢神経症状は無しとして診断基準通りに診断している。

頻度は表2に示す。各症状とも重複に解析している。興奮、不穏、せん妄、精神異常、傾眠、けいれん、昏睡の各頻度は確実例ではそれぞれ21、38、13、7、17、5、10%であり、確実例と疑い例を含むと22、31、10、6、14、4、8%であり不穏の頻度が一番高かった。興奮を除外して診断基準を作製してあるが、この妥当性についての検討は後述する。

	興奮	不穏	せん妄	精神異常	傾眠	けいれん	昏睡
確実例 (284例)	60	108	36	20	49	14	27
疑い例 (69例)	18	1	0	0	0	1	1
除外例 (56例)	11	3	0	0	2	1	0
全体 (409例)	89	112	36	20	51	16	28

表2. 甲状腺クリーゼの中中枢神経症状の頻度

次に中中枢神経症状の項目がいくつ出現しているのかを検討した。興奮以外の症状が出現すれば中中枢神経症状有りとして診断し、他の症状が無ければ、除外例となるため、複数の症状の出現は中中枢神経症状が有りとして診断できるために確実例の診断に近くなる。また中中枢神経症状有りとして診断するには症状の診断ができなくてもGCS、JCSで補うこともできる。今回個数の解析においては中中枢神経症状有りとして診断した症例を対象に解析を行った。確実例のみで解析を行った。症状が無いものが7例存在し、これらはGCSまたはJCSで中中枢神経症状有りとして判定した。症状が1つが164、2つが55例、3つが14、4つが8例で、5つが3例で6例以上は存在しなかった(図2)。

1つだけの症状の出現が一番多いが、その中では不穏が48例と一番多く、次に興奮44例、傾眠が37例、昏睡が20例、せん妄が9例、けいれん5例、精神異常2例であった(表3)。興奮のみでは中中枢神経症状陽性とは診断できないため、これらの症例ではJCSあるいはGCSの点数により意識障害が診断され、中中枢神経症状有りとして診断できた症例である。傾眠は傾眠が認められた症例数の76%、昏睡では昏睡が認められた症例数の71%と高い頻度で単独の症状で出現する頻度が高かった。甲状腺クリーゼの意識障害は軽度のものから段階を得て重篤になるばかりではなく、急速に傾眠、昏睡などの重篤な致命的な中中枢神経障害が出現する可能性を示唆しているものである。

興奮	44
不穏	48
せん妄	9
精神異常	2
傾眠	37
けいれん	5
昏睡	20
合計	165

(症例数)

表3. 中中枢神経症状有りとして判定した症例のうち症状の個数が1つだけの症例のうちわけ

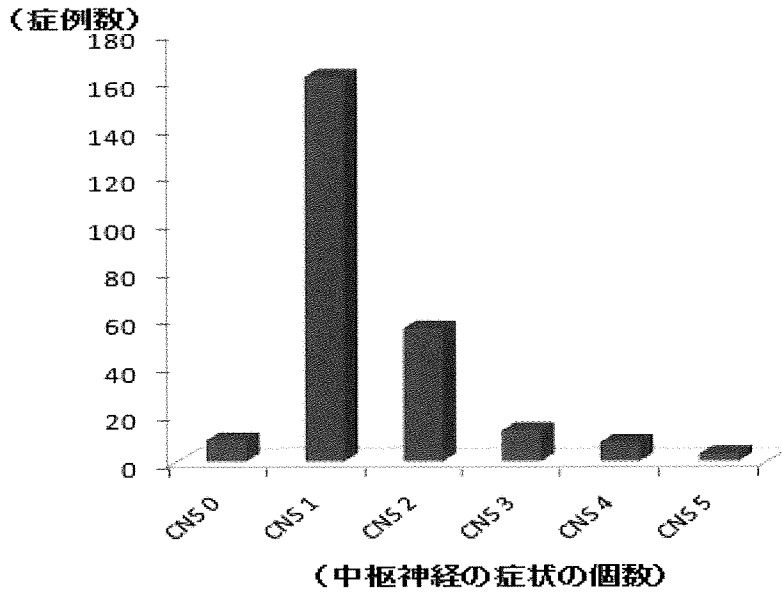


図2. 中枢神経症状有りと判定した症例のうち出現した中枢神経症状の項目数

中枢神経症状の診断においては甲状腺ホルモン過剰によるものから起きているのか、基礎疾患に神経系の疾患が有り、そこから起きているのかを判断するのが難しい。診断基準では後者と明らかに判明している場合は症状としてはとらないことになっている。今回は記入された通りに解釈したが、中枢神経系疾患、あるいは精神疾患が合併症として存在している例が有った。診断時に注意を要するものとして表4に挙げた。

	CNS+	CNS-
うつ病	7	1
統合失調症	2	0
神経症	1	0
パニック障害	1	0
てんかん	2	0
アスペルガー	1	0
ひきこもり	1	0
認知症	2	0
計	17/140	1/67

表4. 中枢神経症状と精神疾患既往症

次に中枢神経症状と他の診断項目との関連性を検討した。中枢神経の各症状を出現している症例と出現していない症状とで、他の項目の出現を確認し $\chi^2$ 二乗検定で関連性を検定した(表5)。興奮は診断項目には入っていないが、脈拍数との関連を認めた。興奮症状により脈拍が増加することを示唆していることが考えられる。またけいれん症状が心不全と関連があることが示されたが、これはけいれん症状の無いことと心不全があることの相関が示されている。興味あることにけいれん症状を示して心不全症状有りの症例は皆無であった。けいれん症状自体出現頻度が少ないため解釈は難しく、この原因については現在のところ不明であり、今後検討すべき内容である。また昏睡症状と心不全の相関が認められ、これは重篤例で多いことが要因と考えられた。

#### 4. Japan Coma Scale (JCS) の解析

甲状腺クリーゼの診断基準の中枢神経症状の有無の判定には症状だけではなく、日常の診療でも用いている意識レベルの評価に用いている JCS も利用する。JCS は日本で使用されている意識障

害の深度を表す分類法である。覚醒度により3段階に分けられている。JCSは診断する医師の主観と理解度でずれがでてくるが、比較的客観的に意識障害を数値で把握することができる。また甲状腺クリーゼの中枢神経症状の昏睡や傾眠はJCSと重なることもあるが、他の症状を伴わず、意識だけが明らかに障害、あるいは低下している症例を拾い上げて診断の向上に役立つことが予想される。今回の解析では覚醒している1桁では0、1、2、3点で、刺激に応じて覚醒する2桁を10、

20、30点で、そして刺激に応じても覚醒しない3桁を100、200、300点で表した。

点数別では甲状腺クリーゼ確実例と疑い例をあわせたJCSスコアを図3に示す。0点：120、1点：70、2点：20、3点：20、10点：20、20点：25、30点：3、100点：11、200点：12例、300点：21例であった。確実例だけでは0点が63例、1点が69例、300点が20例であり、他のJCSは同じであった。甲状腺クリーゼの診断基準では

	体温	脈拍	心不全	消化器
興奮	0.11	<u>0.03</u>	0.22	0.18
不穏	0.82	0.68	0.74	0.94
せん妄	0.11	0.20	0.28	0.37
精神症状	0.38	0.32	0.15	0.53
傾眠	0.60	0.34	0.73	0.63
けいれん	0.58	0.16	<u>0.01</u>	0.37
昏睡	0.47	0.19	<u>0.02</u>	0.37

表5. 中枢神経症状と他の診断項目との関連性。症状の有無別に $\chi^2$ 乗検定を行った。下線で斜字が $P<0.05$ で有意差を認めたところを示している。

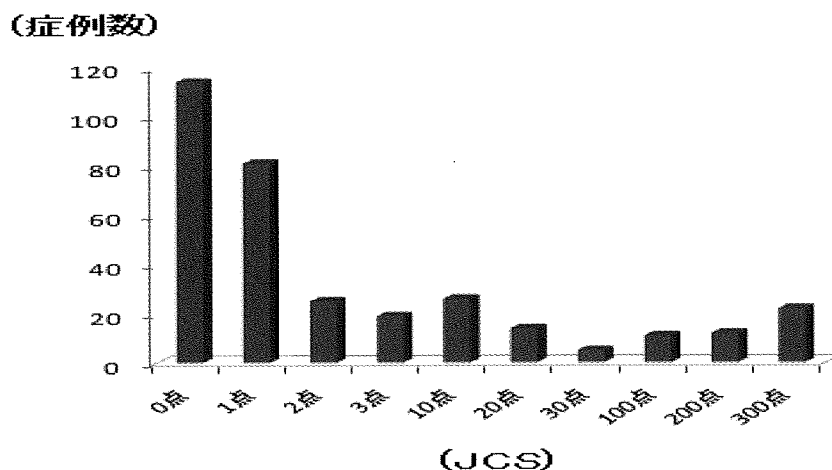


図3. 甲状腺クリーゼの確実例と疑い例におけるJCSの分布

JCSは1点以上を中枢神経症状有りとして診断することになっており、疑い例では中枢神経症状をカウントしないため、JCSで0点の症例が疑い例で増加することになる。確実例でJCSが1点以上であったのは記載があった258例中195例であり、頻度としては75.6%であった。

JCSをもう少し厳しくして、JCS2点以上を中枢神経の診断基準有りとするとどうなるかを検討した。JCS2点以上にすると16例が中枢神経無しとして診断される。さらに他の項目と合わせて甲状腺クリーゼの診断を行うと確実例が7例、疑い例が7例、除外例が2例になる。除外された2例は重症例ではなかった。そこでJCS2点以上の診断基準で、確実例と疑い例を合わせた症例と除外例においてJCSをロジスティック回帰解析で検討し、感度と特異度をROC曲線で解析した。結果として、JCSは1点が感度61.95%、特異度80.95%で最も診断に合う点数として解析された。従ってJCSは甲状腺クリーゼの診断基準の判定には現行の1点以上が適していると考えられる(表6)。

#### 5. Glasgow Coma Scale(GCS)の解析

GCSは英国のグラスゴー大学によって発表された意識障害の分類方法で、世界的に広く使用されている意識評価分類である。開眼、言語、運動の3分野の状態を把握、記録して意識状態を簡潔に数値化したものである。開眼機能を「E」、言語機能を「V」、運動機能を「M」として各点数をつけて合計点数で評価される。意識に異常が無く正常な場合が15点であり、悪化していくと点数が減少していく。GCSもJCSと同様に記述のままに合計点で解析したが、明らかに間違えであるものは訂正して解析した(たとえば症状が無い、JCSは0点なのに明らかに低い点が記入されている場合など)。また治療薬などにより強制的に鎮静されている場合は評価をしなかった。また挿管されている場合は言語機能のVは1点として計算した。

GCSの結果を図4に示す。表に示したのは確実例と疑い例を含めるた症例数である。確実例だけ例ではGCSの15点から3点にかけて症例数は74、41、22、16、9、9、5、3、8、4、1、5、15例で

あった。疑い例は15点から3点にかけて42、0、0、0、0、0、0、0、0、0、0、1例であった。甲状腺クリーゼの診断基準ではGCSは14点以下を中枢神経症状有りとして診断することになっている。甲状腺クリーゼ確実例においてGCSの点数で中枢神経症状有りとして診断できる症例は(すなわちGCSが14点以下)記載のあった212例中138例であり65.1%であった。

GCSについてもJCSと同様に点数を厳しくし、14点以下を13点以下に修正して中枢神経症状の判定ラインとして、診断しなおしてみた。GCSを13点以下にしても中枢神経症状の有無は変わらなかった。すなわちGCS14点の症例はJCSあるいは他の神経症状を有しており、診断そのものには変わりがなかった。そこで確実例と疑い例を合わせた症例と除外例においてGCSをロジスティック回帰解析で検討し、感度と特異度をROC曲線で解析した。GCSは14点が感度75.27%、特異度96.08%で最も診断基準に合う点数として検定された。従ってGCSは甲状腺クリーゼの診断基準の判定には現行の14点以下が適していると考えられる(表7)。

#### 6. 甲状腺クリーゼ診断基準からはずれる症例別検討

各症状とJCS、GCSの解析が完了したところで、中枢神経症状の有無の判定が可能となった。さらに甲状腺クリーゼの診断基準に各症例をあてはめ、確実例、疑い例、どちらでもない例に判定を行い問題となる症例を検討してみる。中枢神経症状ともう一つの症状で甲状腺クリーゼの診断が可能になるわけであるが、疑い例と除外例において中枢神経症状の出現状態を検討した。

まず疑い例2例において中枢神経症状を認めた。1例は体温陽性、脈拍陽性、中枢神経症状有り(昏睡、けいれん、JCS300、GCS3)であった。もう1例は中枢神経症状有り(興奮、不穏、JCSとGCSは記載無し)で心不全症状を認める。この2例とも甲状腺ホルモン値の高値が認められないためこの2例に関しては甲状腺ホルモン値に依存しているため中枢神経症状に関しては検討の必要性は無いと考える(表8)。

JCS	確率	1-特異度	感度	感度-(1-特異度)	真陽性	真陰性	偽陽性	偽陰性
.	.	0.0000	0.0000	0.0000	0	42	0	318
300.0000	0.9875	0.0238	0.0692	0.0454	22	41	1	296
200.0000	0.9718	0.0238	0.1069	0.0831	34	41	1	284
100.0000	0.9376	0.0238	0.1415	0.1177	45	41	1	273
30.0000	0.8939	0.0238	0.1541	0.1303	49	41	1	269
20.0000	0.8858	0.0476	0.2013	0.1536	64	40	2	254
10.0000	0.8771	0.0476	0.2830	0.2354	90	40	2	228
3.0000	0.8707	0.0476	0.3459	0.2983	110	40	2	208
2.0000	0.8698	0.0714	0.4119	0.3405	131	39	3	187
1.0000	0.8688	0.1905	0.6195	0.4290 *	197	34	8	121
0.0000	0.8679	1.0000	1.0000	0.0000	318	0	42	0
0.0000	0.8679	1.0000	1.0000	0.0000	318	0	42	0

表6 JCSの甲状腺クリーゼ診断基準における感度と特異度

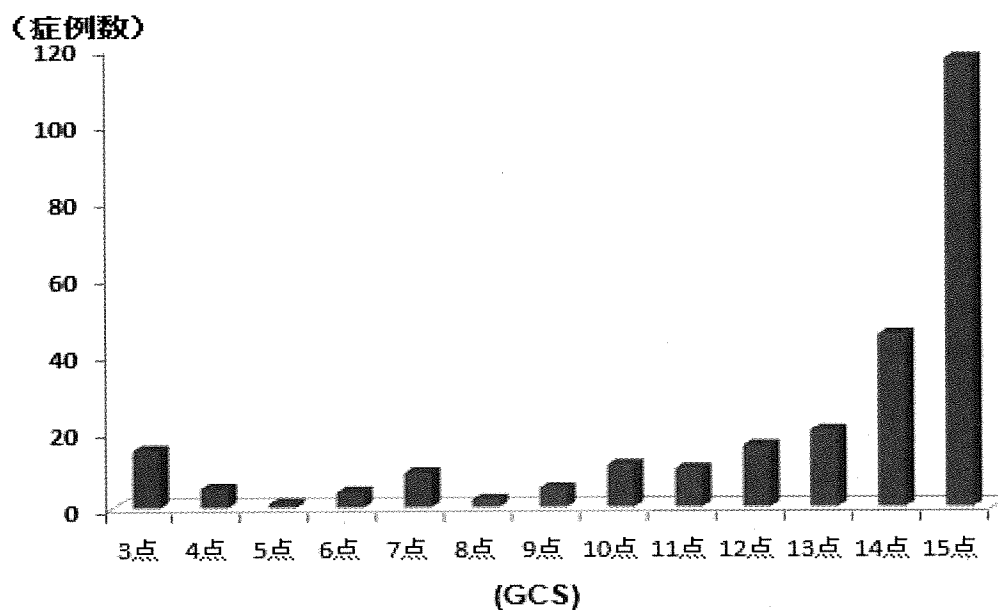


図4. 甲状腺クリーゼの確実例と疑い例におけるGCSの分布

GCS	確率	1-特異度	感度	感度-(1-特異度)	真陽性	真陰性	偽陽性	偽陰性
.	.	0.0000	0.0000	0.0000	0	102	0	186
7.00000	1.0000	0.0098	0.1882	0.1784	35	101	1	151
8.00000	0.9999	0.0098	0.2043	0.1945	38	101	1	148
9.00000	0.9996	0.0098	0.2312	0.2214	43	101	1	143
10.00000	0.9984	0.0098	0.2849	0.2751	53	101	1	133
11.00000	0.9937	0.0098	0.3441	0.3343	64	101	1	122
12.00000	0.9754	0.0196	0.4301	0.4105	80	100	2	106
13.00000	0.9091	0.0196	0.5484	0.5288	102	100	2	84
14.00000	0.7157	0.0392	0.7527	0.7135 *	140	98	4	46
15.00000	0.3880	1.0000	1.0000	0.0000	186	0	102	0
15.00000	0.3880	1.0000	1.0000	0.0000	186	0	102	0

表 7. GCSの甲状腺クリーゼ診断基準における感度と特異度

<p>疑い例(2例)</p> <p>1. 昏睡、けいれん、JCS300、GCS3と体温39.7度、脈拍140 2. 興奮、不穏と心不全を認める</p> <p>上記2例とも甲状腺ホルモン値の高値を認めず。</p>
<p>除外例(4例)</p> <p>1. 傾眠、けいれん、JCS300、GCS3を認める。 合併症に症候性てんかんとあり。</p> <p>2. 興奮、不穏、JCS2、GCS12と心不全(下腿浮腫のみ)</p> <p>3. 不穏、JCS0、GCS15と心不全(記載無しのため不明)。 ただし気管内挿管もされており重症例？</p> <p>4. 傾眠、JCS1、GCS14のみの症例。ただし血液ガス検査で PH6.891、BE:-29.2を考慮すると重症例？</p> <p>上記4例で死亡例は無し。</p>

表 8. 中枢神経症状有りの疑い、除外例

次に中枢神経症状を認めるが除外されてしまう4例が存在しており詳細を確認してみる。1例目は傾眠、けいれんを認めJCS300、GCS3と中枢神経症状は重症であるが、他の症状を認めない。合併症に症候性てんかんが記載されており、クリーゼによる中枢神経症なのかの判定には詳細情報が不足である。2例目は興奮、不穏、JCS2、GCS12を認め、下腿浮腫を認める。心不全は軽症であり、甲状腺クリーゼの心不全項目は認めないため、この症例は中枢神経症状のみの症例である。3例目は不穏、JCS0、GCS15で心不全有りと記載されているが心不

全症状の詳細に記録が無い。そのため心不全の判定は無しになり除外例として診断される。ただし気管内挿管はされており、重症例の可能性もある。4例目は傾眠、JCS1、GCS14の中枢神経症状を認めるのみで、あとの詳細な情報は記載されていない。しかし血液ガスの記載があり、pHが6.891と重度のアシドーシスを起こしており、重症例の可能性もある(表8)。4例について解釈できることは1. あきらかな中枢神経症状という症例では無い、2. 情報不足(心不全についての記載があれば確実例になる可能性が3と4の症例にはある)、2. 死亡例、後遺症などは無しなどの理由により、現在の時点で積極的に中枢神経症状のみの症例を確実例あるいは疑い例に診断する理由はない。中枢神経症状のみの症例の出現頻度が少ないことは今回の調査で判明したが、それらを疑い例にするかどうかは今後の症例の集積を待ってからの検討課題である。

#### 7. 興奮のみの症状をどう扱うべきか

甲状腺クリーゼの診断基準では興奮は中枢神経系の症状の項目としては扱ってはいない。これは診断作成時に一般の甲状腺機能亢進症の症例にも興奮の症状が多く認められたからである。今回の疫学調査で興奮の項目をこのままにするべきか、あるいは症状として項目にあげるべきかを決定しなければならない。

症状の項目で興奮のみを示した症例が44例存在

した。JCSとGCSを組み合わせることにより、26例(59.1%)が中枢神経症状有りとして診断できた。残る18例においては、他の項目で甲状腺クリーゼと確実例として診断できるものが3例で疑い例が8例であり、7例が除外例となっている。仮に興奮を症状の項目として取り上げると疑い例の8例がすべて確実例になり、7例の除外例のうち5例が確実例となる。残る2例においては除外例のままとなる(表9)。この7例のうち2例がICU治療しているが(Burchスコアでは40と10点であり、クリーゼとしては重症例では無い)、すべて治癒している。除外例のままの2例とは中枢神経症状(興奮)のみの症例である。

興奮の項目を中枢神経症状判定の項目として入れるかどうかをロジスティック回帰解析で検定した。甲状腺クリーゼの確実例と疑い例を合わせた症例と、除外例において検討したところ、興奮の有り無し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(図5)。

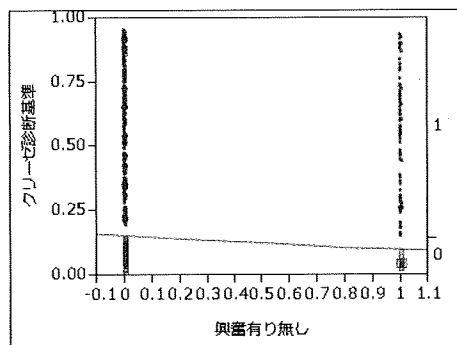


図5 甲状腺クリーゼ診断における興奮のロジスティック回帰解析 (P=0.142)

#### 8. 重症例における中枢神経症状

甲状腺クリーゼは重篤な病態であるが、何を基準に重症度を表すかは決まっていない。今回の疫学調査では死亡、ICUまたはCCUでの加療などが重症度の簡易な判定になるものと考えられる。そこで、これら3つの要因と、中枢神経症状の有無

を解析してみた。

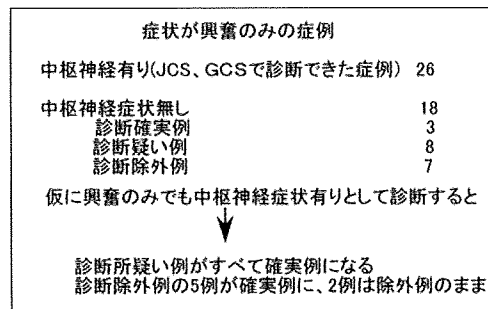


表9. 症状が興奮のみの症例

#### 中枢神経症状有無別の生存、死亡例

	生存	生存	死亡	死亡
	神経(-)	神経(+)	神経(-)	神経(+)
疑い例	57	3	5	0
確実例	44	205	8	20

表10. 死亡例における中枢神経症状の有無

死亡例でみてみると解析可能であったものを表8に示す。全体では中枢神経の出現率が353症例中のうち241例で68.3%であり、死亡例33症例中20症例で中枢神経症状を認めたため出現率は60.6%であり有意差は認めなかった( $\chi^2$ 乗検定でP=0.37)。したがって死亡例に特に神経症状が認められるということではない。また神経症状が無い場合は死亡率が12%で、神経症状が有ると8.8%であり、これも $\chi^2$ 乗検定で有意差は認めなかった(P=0.44)。従って神経症状が有ると死亡につながることも否定的であった。中枢神経症状の個数別に解析した

が、症状の個数で死亡例が増加することも認めなかった。(図6)

また生存例、死亡例における各中枢神経症状の出現頻度を解析した。昏睡を示すと33%という高率で死亡することが示され、また全体例と比較しても有意に死亡と関連することが示された(P=0.004)(図7)。他の症状に関しては死亡との相関関係は認めなかった。昏睡は中枢神経症状の中でもっとも重篤な症状であり、死亡に直結することは十分に考えられる。

次にHCUあるいはICUで加療したかどうかで重症度を推察する。この要因は病院のシステム等で若干解釈の違いがでるかもしれない。HCUとICUで加療した症例を合計で解析した。

	一般病棟	一般病棟	HCU	HCU	ICU	ICU
	神経(-)	神経(+)	神経(-)	神経(+)	神経(-)	神経(+)
疑い例	40	1	4	0	11	2
確実例	26	108	10	18	11	87

表11. 一般病棟、HCU、ICUで加療した甲状腺クリーゼの中枢神経症状の有無

表11にHCUとICUで加療した患者の中枢神経症状の有無を示した。有意差検定ではHCUとICUでの加療数を合計して解析してみた。全体とHCUとICUでの加療を比較すると全体では中枢神経の出現率が353症例中のうち241例で68.3%であり、HCU、ICUでの加療症例では143例中36例で75.0%の症例に中枢神経症状を認め、有意差は認めなかった(P=0.15)。また一般病棟入院とHCU、ICUを比較すると一般病棟では175例中109例に中枢神経症状を認め(62.3%)、これはχ<sup>2</sup>乗検定で有意差は認めた(P=0.02)。すなわちH

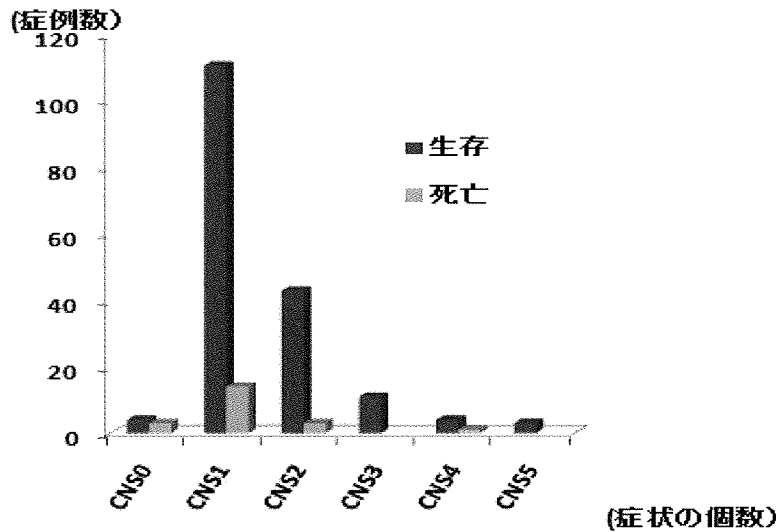


図6. 生存、死亡例の中枢神経症状の個数

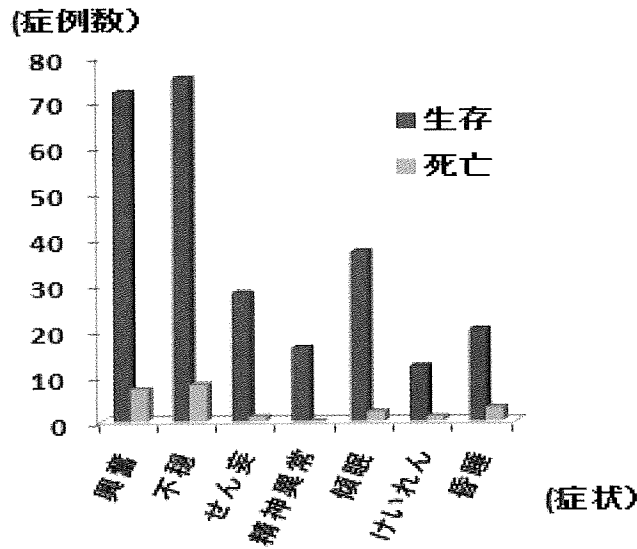


図7. 生存、死亡例の中中枢神経症状の出現

CUとICU加療例では中枢神経症状の出現率が高くなることを示しており、中枢神経症状は甲状腺クリーゼの重篤度に関連していることを示している。また中枢神経症状からみても神経症状

が無い99例中HCU、ICUでの加療が36例(36%)であり、中枢神経症状が有る症例では214例中105例がHCU、ICUで加療(49%)となっており有意差を認める(P=0.02)。HCU、ICUの

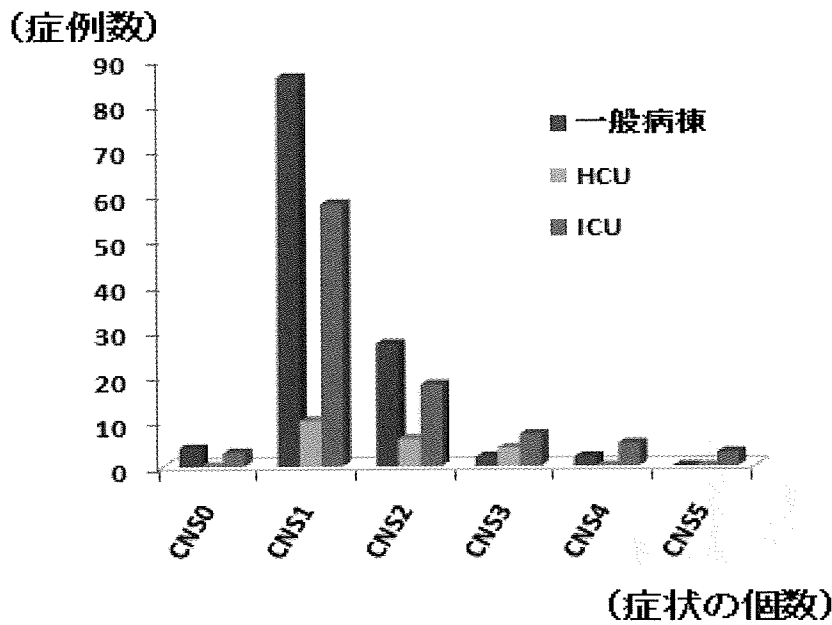


図8. HCUまたはICUで加療した症例の中中枢神経症状の個数

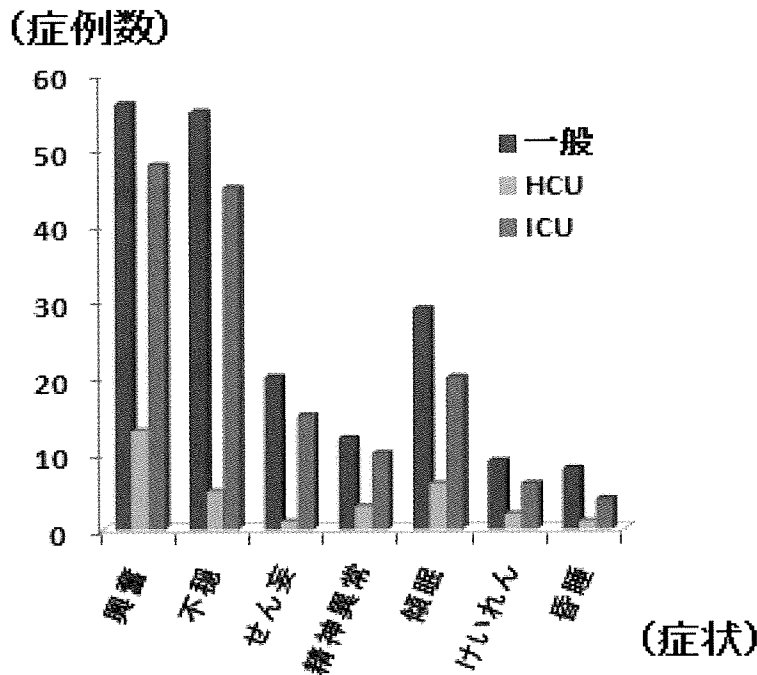


図9. HCUまたはICUで加療した症例の中中枢神経症状

入室という重症度では中枢神経症状は相関を認められた。また死亡例と同様に図8、図9に中枢神経症状の個数と内容を示した。症状の個数では3症状以上を示すとHCUまたはICU加療になる頻度が高くなることが示されている。これは死亡例ではみられなかった。症状が多い場合は早めにHCUあるいはICUにて加療し、救命率が高くなることが一因として考えられる。また各症状別の解析ではどの症状もHCU、ICU加療とは関連を認めなかった。昏睡も死亡例と同じ傾向は示さず、特別治療室での加療に関連は認められなかった。

GCSとJCSは数値化されているので中枢神経症状の重症化が数値化されておりわかりやすい。日本外傷診療研究機構では切迫する意識障害をJCSでは30点以上、GCSでは8点以下と示している。これに照らし合わせてみるとJCSが30点以上が48例で死亡例が9例(18.8%)、30点未満が309例で死亡例が26例(8.4%)で $P=0.03$ で有意差を認めた。GCSでは8点以下が38例で死亡が9例(23.7%)、9点以上が249例で死亡が20例(8%)で $P=0.003$ で有意に死亡率の増加を認めた。JCSとGCSは重症例の判定の参考になるものと考えられる(表12)。

JCSとGCS別の死亡例

	JCS<30	JCS≥30	GCS>8	GCS≤8
生存例	283	39	229	29
死亡例	26	9	20	9
死亡率	8.4%	18.8%*	8.0%	23.7%*

\* $P<0.05$

表12. JCS30点以上、GCS8点以下の死亡率

#### 9. BWスコアと中枢神経症状

国際的な甲状腺クリーゼの診断基準としてBWスコアが利用されている<sup>2)</sup>。BWスコアの利点としては各症状が点数化されているため診断とともにある程度の重症度も予測できることがある。しかしながら1. 甲状腺機能検査が必須になっていないこ

と、2. したがって甲状腺クリーゼ以外の重症疾患でも陽性となること、3. スコアの設定根拠が不明でエビデンスに欠けること、4. 煩雑であること、5. 治療法の選択や生命予後との関連が不明であることなどが欠点としてあげられる。しかし長い期間国際的に用いられてきた診断基準であり、今回の甲状腺クリーゼの診断基準とBurchスコアとの関連を明らかにする必要がある。ここでは中枢神経症状とBWスコアとの関連を検討してみた。BWスコアでは中枢神経症状として表13のように定められている。興奮が軽度の症状としてあげられているが、不穏という項目は無い。

まず中枢神経症状有り無しでBWスコアを比較すると有りが $69.3 \pm 21.0$ 、無しが $49.0 \pm 17.8$ 点で(t検定で $P < 0.05$ )有意差を認め、中枢神経症状有りの例がBWスコア高い。図10に示すように中枢神

なし	0点
軽度(興奮状態)	10点
中等度(せん妄、精神異常、傾眠)	20点
高度(けいれん、昏睡)	30点

表13. 中枢神経症状のBWスコア

経症状有りの群は無しの群に比べてBWスコアが高い方へ分布しているのがわかる。次に中枢神経症状の指標として数値化されているJCSとGCSの点数でBWスコアとの関連を検討した。まずJCSとBWスコアを回帰分析を行い直線にあてはめると図11のようになり $P < 0.001$ で有意に関連が認められる。しかし、この解析ではJCSを連続変数として扱っているが、実際はスコアを点数加しているため桁数の違いがあり、桁数と症状との関連は証明されていない。

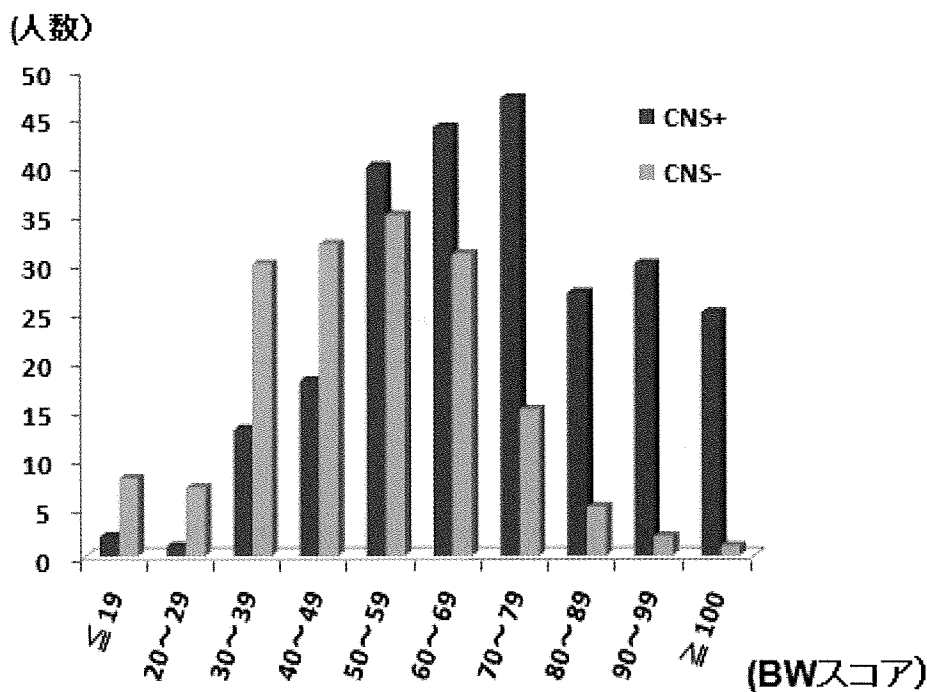
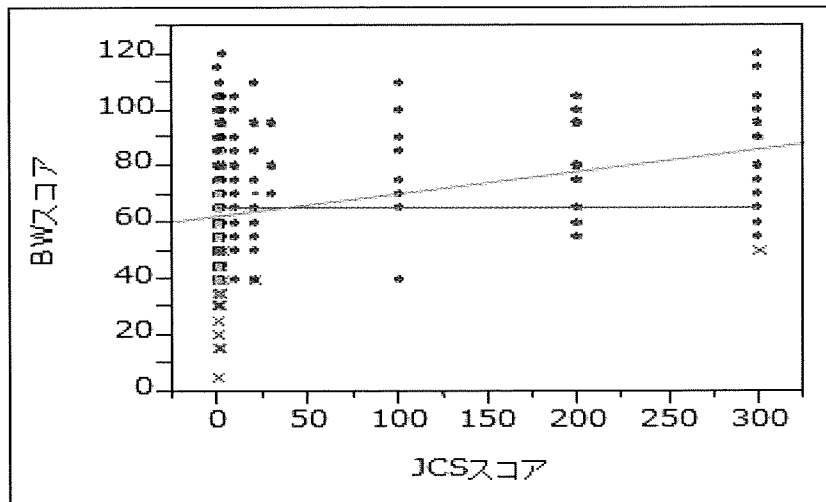


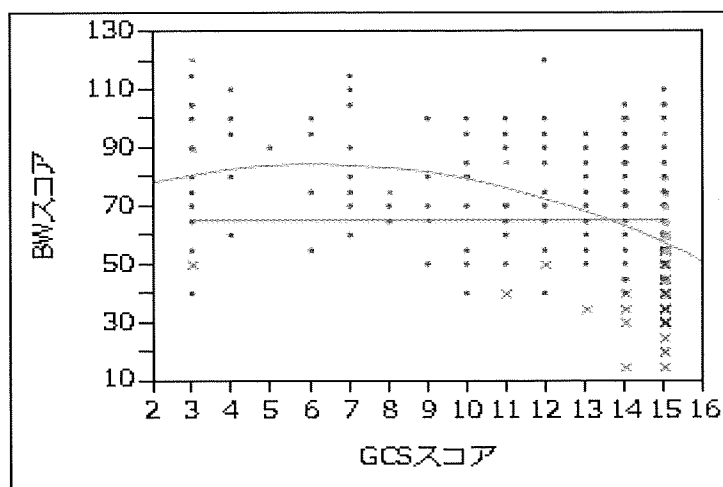
図10. BWスコア別の中枢神経症状有り無し例の分布



——平均のあてはめ  
 .....直線のあてはめ

$$BWスコア = 62.606608 + 0.079663 * JCSスコア$$

図11. JCSとBWスコアの回帰分析



——平均のあてはめ  
 .....全項式のあてはめ(次数=2)

$$BWスコア = 128.42767 - 4.624802 * GCSスコア + 0.5626494 * (GCSスコア - 12.7662)^2$$

図12. GCSとBWスコアの回帰分析

たとえば1点の場合と20点の場合で症状に20倍の重篤度の違いが出ているわけでは無い。JCSの扱いを今後どの様にするかを検討していく必要がある。

同様にBWスコアとGCSの回帰分析を行った。GCSはJCSと異なり、症状の判定がそのままスコアに現れるので解析では連続変数として扱える。図12

に示すようにBWスコアとGCSは関連を認めた。GCSが15から9点まではBWスコアも上昇するが、9点以下になるとBWスコアはあまり変化が無い。GCSは重症度(死亡例)との関連があることを検定したが、BWスコアはそこを反映していない。他の症状との関連の解析も必要であるが、BWスコアは中枢神経症状を伴う重篤例については点数での予測は困難であると考えた。

#### D. 考察

甲状腺クリーゼの発症機序は明らかでないが、血中の甲状腺ホルモン濃度の短期間での急激な上昇や甲状腺ホルモン結合蛋白の減少、甲状腺ホルモンと結合蛋白の結合抑制によるフリーな甲状腺ホルモンの上昇、甲状腺ホルモンに対する末梢組織の感受性の増大、交感神経の活性化など<sup>4)</sup>により、生体の定常状態に破綻がおり、生命の危機に面した状態と考えられている。その様な重篤な疾患であるにもかかわらず、我が国には今まで甲状腺クリーゼの明確な診断基準が無く、臨床症状に基づいて診断されていた。国際的にも甲状腺クリーゼの診断基準は Burch&Wartofsky によるスコア (BW スコア) のみである<sup>2)</sup>。この診断基準の問題点は、①甲状腺機能検査が必須になっていないこと、②甲状腺クリーゼ以外の重症例でも陽性になる場合があること、③スコアの設定根拠が不明でエビデンスに欠けること、④煩雑であること、⑤治療法の選択や生命予後等との関連が不明であること、などがあげられる<sup>2)</sup>。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った。このような状態を改善すべく日本甲状腺学会が主となり「甲状腺クリーゼの診断基準」を作成した<sup>5)</sup>。

甲状腺クリーゼの診断基準では1. 甲状腺ホルモンの過剰状態を必須項目とし、甲状腺クリーゼに伴う症状の1. 中枢神経症状、2. 発熱(38℃以上)、3. 頻脈(130回/分以上)、4. 心不全症状、5. 消化器症状の有無により診断する方法を提示している。特に中枢神経症状は重篤化しやすいこともあり、診断に重きがおかれている。甲状

腺クリーゼの中枢神経症状は代謝性脳症から起こるものであり、軽症例では不安感、易興奮性、落ち着きの無さ、更にせん妄、昏迷などに進行し、重症例では昏睡に至る<sup>6)</sup>。中枢神経症状は、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が最も、顕著に現れた症状であるとされている。本検討においても中枢神経症状の重篤度の指標である GCS や JCS と死亡例の相関関係も示されており、甲状腺クリーゼが重篤なほど中枢神経症状の頻度が高く、症状が重い傾向が示された。

今回の甲状腺クリーゼの診断基準では中枢神経症状に重きがおかれている。各症状の項目の再検討、特に興奮についての検討、また次に軽い症状と考えられる不穏を入れたままがいいのかどうかを解析しなければならない。興奮と不穏はどのように区別されるのであろうか。興奮は感情が高ぶっている状態であり、不穏は、気持ちや言動が不安定で危機や危険をはらんでいるような穏やかではない様子を表す。したがって不穏の方が興奮より中枢神経症状としては重いことになる。解析結果より興奮は中枢神経症状の判定には入れない現在の診断がなされていることが示された。興奮はクリーゼでない甲状腺機能亢進症でも多くみられる症状であるためと考えられる。

それでは不穏はどうであろうか。不穏を中枢神経の症状から除外して、甲状腺クリーゼを診断しなおしてみた。不穏を除外すると18例が中枢神経症状無しとして判定される。さらにそのうちの8例は甲状腺クリーゼ確実例と判定されるが、2例が疑い例、8例が除外例になる。その8例の除外例のうち3例がICU治療を受けており、甲状腺クリーゼの診断の感度が落ちることになる。そこで不穏を取り除いた甲状腺クリーゼの診断基準における不穏の有無をロジスティック回帰にあてはめてみた。図13に示すように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。

#### 文献

1) 高須信行：内分泌・代謝疾患：内分泌クリー

- ゼ・臨床医 26 : 1367-9, 2000.
- 2) Burch HB and Wartofsky L: Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin N Am* 22: 263-277, 1993.
  - 3) 高須信行 : 内分泌・代謝疾患 : 内分泌クリーゼ・臨床医 26 : 1367-9, 2000.
  - 4) Burch HB and Wartofsky L: Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin N Am* 22: 263-277, 1993.
  - 5) The Guideline Committee for Thyroid Storm of Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (2008) Diagnostic criteria for thyroid storm. [http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho\\_juro/pdf/koujousen01.pdf](http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho_juro/pdf/koujousen01.pdf)
  - 6) Nelson NC and Becker WF: Thyroid crisis: diagnosis and treatment. *Ann Surg* 170: 263-73, 1969.
  - 7) 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 : 甲状腺クリーゼ—わが国の診断基準作成. *内科* 100:882-5, 2007.
  - 8) 赤堀弘, 原田ゆかり : 緑内障発作を契機に、精神症状で発症した甲状腺クリーゼの 1 例. *臨床と研究* 85 : 1619-24, 2008.

#### E. 結論

甲状腺クリーゼの診断基準の中樞神経症状の解析を行った。現在の診断基準の中樞神経症状の診断方法の妥当性が証明された。

#### F. 健康危険情報

甲状腺クリーゼでは中樞神経症状の昏睡が出現すると死亡率が高くなる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① 清水裕晶、門傳剛、笠井貴久男 : 破壊性甲

状腺中毒症 総合臨床 第 58 巻 : 1552-1556.

#### 2. 学会発表

- ① 百目木希実、門傳剛、松村美穂子、清水裕晶、池田志織、助川敦子、柳一徳、青木千枝、川越宣明、加瀬浩之、笠井貴久男 : 甲状腺クリーゼ 20 例の治療と予後 (甲状腺クリーゼ診断基準を用いた検討) 日本甲状腺学会、名古屋、11 月、2009 年
- ② 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).

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

特になし。

##### 2. 実用新案登録

特になし。

##### 3. その他

研究協力者 : 飯降直男 (東京医科歯科大学医学部 内分泌糖尿病代謝内科)

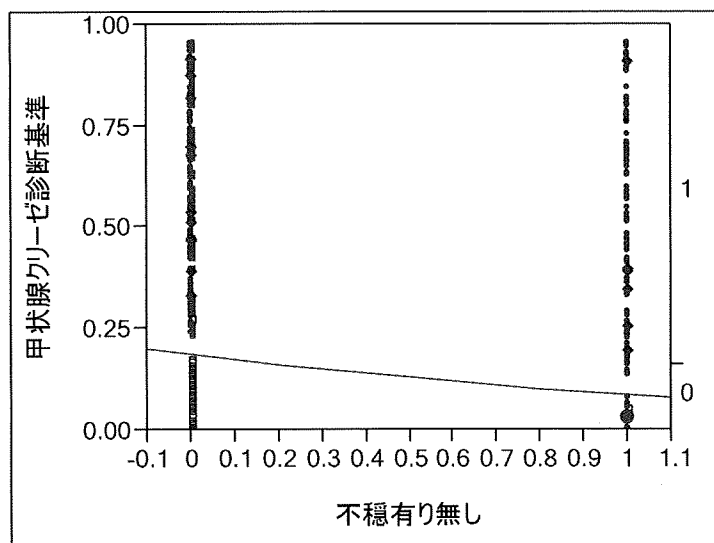


図13. 甲状腺クリーゼ診断における“不穏”のロジスティック回帰解析。不穏無しを0、有りを1とした。また甲状腺クリーゼの診断基準は1が確実例と疑い例、0が除外例とした。この診断基準は不穏を除外して診断し直したもの。(P=0.0095)

## 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

研究分担者：鈴木 敦詞 藤田保健衛生大学医学部内分泌・代謝内科 准教授  
坪井 久美子 東邦大学医学部内科学 糖尿病・代謝・内分泌 准教授

研究要旨：日本甲状腺学会臨床重要課題として新たに作成した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。

### A. 研究目的

内分泌緊急症では非特異的な消化器症状を呈し、そのうち嘔気・嘔吐・腹痛はもっとも一般的な症候であり、下痢は中等度から重篤な甲状腺機能亢進症では頻度の高い症状の一つである<sup>1)</sup>。甲状腺機能検査では甲状腺クリーゼと通常の甲状腺中毒症を区別できないところから、甲状腺クリーゼの診断に寄与する臨床症状・症候・消化器関連項目に関して検討した。

### B. 研究方法

本事業により収集された甲状腺クリーゼ全国調査二次調査の資料をデータベースとし、消化器症状ならびに黄疸症状の診断に対する寄与度を検討した。

検討した全症例数は409例で、そのうち甲状腺クリーゼ診断基準（第一版）に則った診断にて、確定診断284例、疑い診断69例、除外56例であった。全症例中、甲状腺クリーゼ治療中に死亡した者は39例であった。各症状・検査項目の予後に対する予測因子としてのプライマリーエ

ンドポイントは死亡とした。

第一に、症状項目として消化器症状が必要であるか否かを、消化器症状を主要項目から外すことにより、甲状腺クリーゼとしての診断が変化するかどうかにより検討した。さらに、嘔気、嘔吐、下痢、黄疸の各症状項目が、消化器症状ありと判定されるに当たっての寄与率と、症状項目として外した場合にクリーゼの診断にどのような影響があるかを検討した。特に、診断から外れる症例に予後としてのプライマリーエンドポイントである「死亡」例が含まれるか否かを重視した。

黄疸症状に関しては、診断・予後判定に関する寄与度を検討するとともに、重症肝障害による黄疸を客観的に評価するために、総ビリルビン値ならびに直接ビリルビン値の診断閾値設定の可能性につき検討した。

統計学的解析には、JMP8.0 (SAS Institute Inc.) を用い、Student's t-test ならびに  $\chi^2$  検定を行った。

本研究は後ろ向き観察研究であり、事業全体が臨床倫理に関する指針に則って行われている。患者個人が特定できないよう、主任研究者のもと連結匿名化が行われ、個人情報管理にも十分な配慮

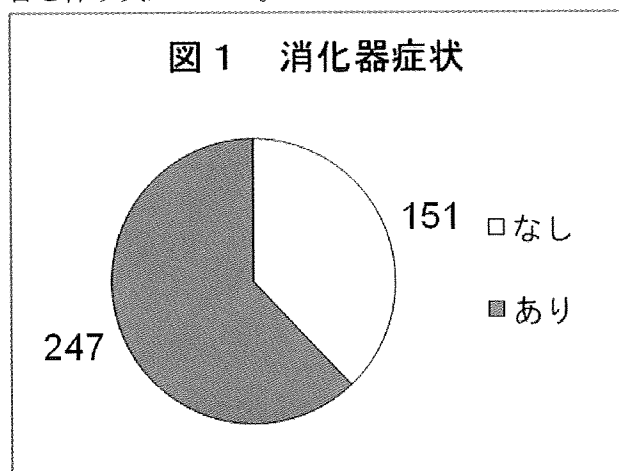
が行われている。

### C. 研究結果

#### 1. 消化器症状の主要項目としての必要性の検討

##### ア) 消化器症状の頻度と基礎疾患の影響

今回対象となった409例中、消化器症状につき記載のあった398例中247例に消化器症状をみとめ、151例は消化器症状を認めなかった。消化器症状を示す者の割合をグラフにて図1にしめす。消化器症状の症状項目として診断基準に記載されている項目は、嘔気・嘔吐・下痢・肝障害を伴う黄疸である。



その内訳を図2に示す。嘔気を示した者は97名、嘔吐を示した者が70名、下痢症状を示した者が137名、黄疸症状を呈したと主治医が判断した者が41名であった。「腹痛」については診断基準第一版に記載されていない項目であるが、診断基準から外したことの妥当性検討のため、今回の研究では検討を行ったが、診断率向上に寄与しなかった。基礎疾患として、消化器症状に影響をあたえるものとして、感染性消化器疾患、胃腸炎など、クリーゼとしての症状かあるいは原疾患によるものであるか鑑別が困難なものがあつた。しかしながら、原疾患に起因する誘因であれ、クリーゼの結果として発生した障害であれ、「クリーゼに随伴した症状」であることに変わりはないことと、判別困難な場合には、クリーゼの症状項目として扱うことが、診断基準に明記されていることより、今回の検討では症状・症候を有する者をすべて症状項目あり、とすることとした。

誘因症状として比較的人数が多く、また嘔気・嘔吐症状を来しやすい特記すべきものとして、糖尿病ケトアシドーシスがあつた(表1)。糖尿病ケトアシドーシスの基礎疾患となる1型糖尿病は

