

中枢神経症状	消化器症状	嘔気	嘔吐	下痢	黄疸	死亡	クリーゼ診断	Burch-Wartofsky スコア
あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	確定	80
あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	確定	55
あり	あり	なし	なし	なし	あり	なし	確定	110
あり	あり	なし	なし	あり	なし	なし	確定	70
あり	あり	なし	なし	なし	なし	なし	確定	75
あり	あり	なし	あり	なし	なし	なし	確定	70
あり	あり	あり	あり	なし	なし	なし	確定	65
あり	あり	あり	あり	なし	なし	なし	確定	60
あり	あり	あり	あり	あり	なし	あり	確定	65
あり	あり	あり	あり	なし	なし	なし	確定	55
あり	あり	あり	あり	なし	なし	なし	確定	85

表1 糖尿病ケトアシドーシスを伴う甲状腺クリーゼ報告例の詳細（本研究の症例より）

自己免疫疾患であるためバセドウ病との合併率も高く、電解質・浸透圧異常を合併する頻度が高いため、クリーゼ状態に陥りやすい病態を有すると考えられる。その一方、ケトアシドーシス昏睡・糖尿病神経障害に基づく意識障害を合併しやすい。そのため、甲状腺クリーゼ固有の症状であるか、糖尿病ケトアシドーシスに基づく症状であるかの鑑別はとりわけ困難であると考えられる。本研究における症例検討でも、糖尿病ケトアシドーシスに頻発する上部消化管症状である嘔気・嘔吐症状の合併率が高い。本診断基準での甲状腺クリーゼの定義は、「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」であり、「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による症状とする」と規定されている。本研究では、糖尿病ケトアシドーシス患者全例で中枢神経症状をともない、Burch-Wartofsky スコアでの判定上も確定診断となる45点以上を示し、また、死亡例1例も含まれている。嘔気・嘔吐の症状を除外すると、消化器症状のある9例中5例が消化器症状「なし」と判定されるが、糖尿病ケトアシドーシス症例全体では、消化器症状が陽性とされないことにより、甲状腺クリーゼとしての診断が変化（確定診断か

ら除外例への降格)は1例に過ぎず、多くは循環器症状・発熱などの他の症状項目を同時に有している。すなわち、臨床の現場では、糖尿病ケトアシドーシス症例での甲状腺クリーゼが、中枢神経症状と上部消化管症状のみに依存することなく、適切に診断されていることがうかがわれる。本研究では、主治医診断を尊重し、糖尿病ケトアシドーシス症例においても、嘔気・嘔吐の消化管症状を症状項目あり、として取り扱うことを適切とした。

イ) 消化器症状と各症状項目の診断における必要性の検討

次に、消化器症状を有することが甲状腺クリーゼ診断にとって必要であるか否かについて検討した。診断基準により甲状腺クリーゼと確定診断された症例の中で、中枢神経症状を有する者は239例であった。その中で、中枢神経症状+消化器症状で、確定診断されたもの、すなわち逆に言えば、消化器症状を主要診断症状項目から外すと、甲状

腺クリーゼと診断されず「除外」例となってしまう者が13例であった(図3)。13例中死亡例は1例であった。Burch-Wartofskyスコアの平均点は48点で、13例中9例が45点を越えており確定診断とされ、残り4例もすべて疑い例であった。

この13例が、どのような症状を呈していたかを検討すると、個別症状として嘔気をしめしたものが7例、嘔吐をしめしたものが6例、下痢をしめしたものが6例で、黄疸症状を呈したものは1例も認めなかった。この事実は、中枢神経症状を呈する症例の中で黄疸症状を合併する者は、他の循環器症状・発熱などを同時に合併しており、より重篤な多臓器不全と関連している可能性が示唆された。

症状の組み合わせは、下痢のみが5例、嘔気+嘔吐が5例、嘔気のみが1例、嘔吐のみが1例、嘔気+下痢が1例であった。すなわち単独症状としては下痢が最も多かった。

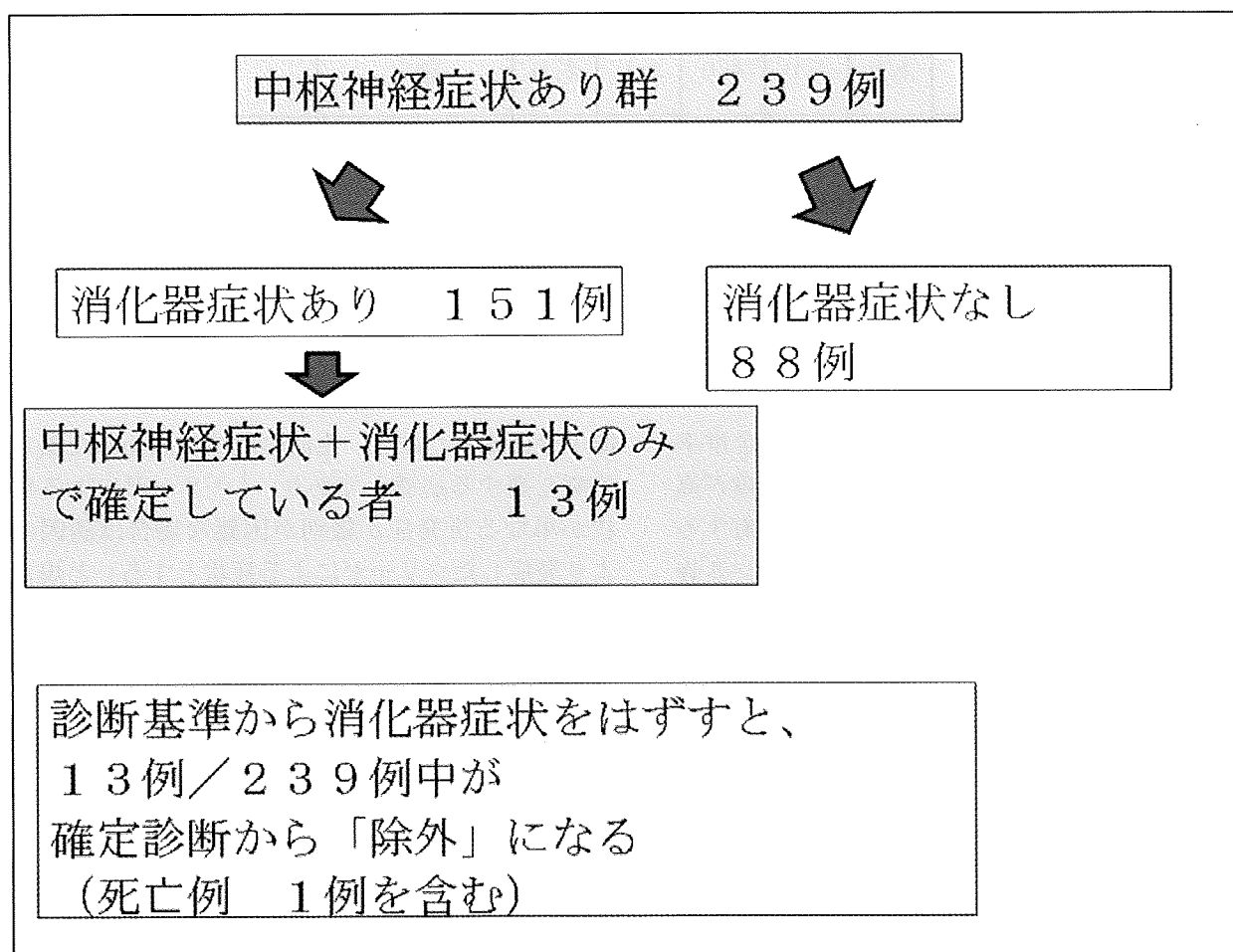


図3 消化器症状の有無が甲状腺クリーゼ診断に与える影響（1）

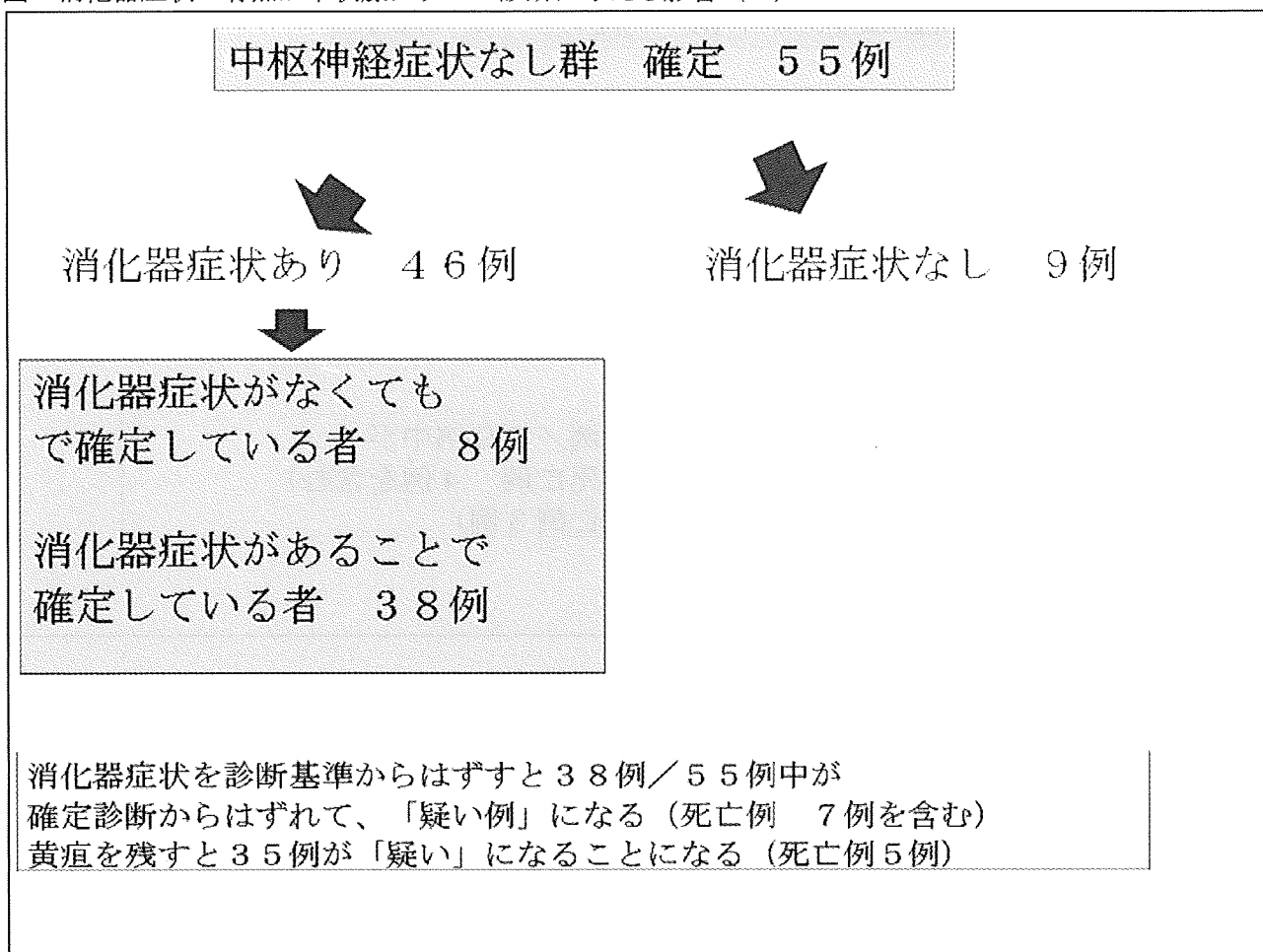


図4 消化器症状の有無が甲状腺クリーゼ診断に与える影響（2）

図4には中枢神経症状を呈しなかったが、発熱（38℃以上）、頻脈（130/分以上）、心不全症状ならびに消化器症状の4項目のうち3項目以上を認めることから、甲状腺クリーゼ確実例と診断された症例について示す。中枢神経症状をしめさないながら、他の症状項目3つ以上陽性であったために確定診断された55例のうち、消化器症状を有した者は46例、有さなかった者は9例であった。消化器症状を有した46例のなかで、消化器症状がなくても他の三項目が陽性であるために確定診断にいたる者が8例あり、消化器症状があることで診断が確定している者、すなわち消化器症状を症状項目としていない場合には、「クリーゼ疑い」症例となってしまう症例は38例あった。38例中死亡例が7例含まれていた。

消化管症状を除き、黄疸症状のみを消化器症状として残した場合、確定診断に残されるものは3例に過ぎず、死亡例5例を含む35例が「確診」例から「疑い例」へと降格となる。

嘔気・嘔吐・下痢・黄疸の四つの消化器症状のこの38例での内訳をみると、4項目全て揃っている者は1例もなく、3項目が4例、2項目が8例、1項目のみが26例であった。個々の症状としては、下痢が23例と最も多く、次いで嘔吐が10例、嘔気が8例、黄疸が3例であった。さらに、単独症状に限ってみると、下痢が18例、嘔気が4例、黄疸が3例、嘔吐が1例であった。

それでは最初から疑い例であり、消化器症状が外れることにより、甲状腺クリーゼからはずれる症例はどうであろうか？

中枢神経症状なし群 疑い 59例

↓
 消化器症状あり 40例

↓
 消化器症状なくて
 疑い確定 19例

消化器症状を診断基準からはずすと、40例/59例中が
 疑い診断からはずれて、「除外」になる(死亡例 4例を含む)
 黄疸を残すと32例が「除外」になる(死亡例3例)

図5 消化器症状の有無が甲状腺クリーゼ診断に与える影響(3)

図5に、甲状腺クリーゼ疑い症例についてのまとめをしめす。検討した59症例中、消化器症状を認めないながら、中枢神経症状を除く他の3項目により、疑い例とされた者が19例有り、40症例に消化器症状を認めた。その中には死亡例4例が含まれていた。重篤な臓器障害を示唆する黄疸症状を、症状項目として残した場合、8例が疑い例のまま残るため、除外例となる者は32例であるが、除外例となる症例の中には依然として3例の死亡例が含まれていた。

各項目ごとの症例数と、組み合わせによる症例数を表2に示す。症状症例数として最も多かった物は、疑い例においても確実例と同様に下痢症状で、26例で認められた。そのほかの項目を症例数ごとに記載すると、嘔気13例、黄疸8例、嘔吐7例、不明1例であった。各項目の組み合わせを表2下段に示しているが、疑い例においては、単独症状を示す者が多く、特に下痢症状を単独症状として示す者が多く認められた。疑い群では2項目以上の陽性所見を示す者は比較的少なかったが、多くは上部消化管症状である嘔気・嘔吐と下部消化管症状である下痢との組み合わせであった。

症状	症状別 症例数
個々の症状	
下痢	26
嘔気	13
黄疸	8
嘔吐	7
不明	1
複合症状	
嘔気+嘔吐+下痢	3
嘔気+嘔吐	3
嘔吐+下痢	3
下痢+黄疸	2
下痢	17
黄疸	6
嘔気	3
嘔吐	1
不明	1

表2 疑い症例における消化器症状

ウ) 甲状腺中毒症と消化器症状の関係

バセドウ病をはじめとした非クリーゼ状態の甲状腺中毒症でも、下痢を中心とした消化管運動障害を合併することは日常的に経験される(図6)。そこで、本研究対象症例における甲状腺ホルモン値と消化器症状の関連について検討した。表3に示すように、血清遊離 T3、遊離 T4 値は、下痢症状の有無と最も良く相関した。嘔気・嘔吐の上部消化管症状とは一定の関連性を認めしたが、一方、黄疸症状とは関連を認めなかった。以上の結果より、甲状腺クリーゼ状態においても、消化管運動は臨床症状を呈する程度に、甲状腺中毒症状の影響を受けることが示唆された。

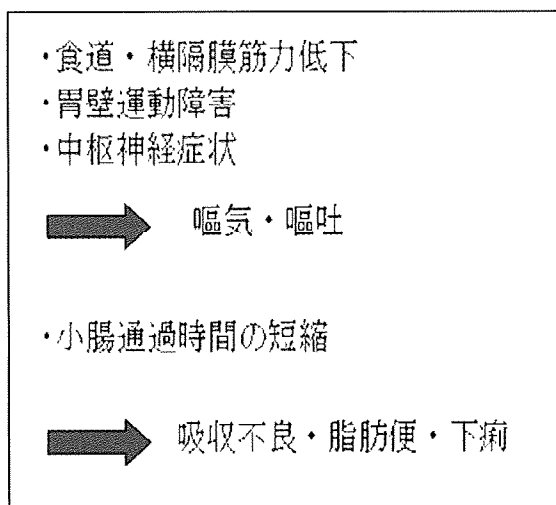


図6 甲状腺中毒症状により消化管障害を発症する機序^{1,3)}

P 値	遊離 T3	遊離 T4
嘔気	0.003	0.307
嘔吐	0.158	0.044
下痢	0.004	0.015
黄疸	0.443	0.708

表3 血清甲状腺ホルモン値と消化器症状の関係—各症状の有無と検査値の上昇との間に関連がある否かを、Student t-test で検討した。各々の p 値を示す。

2. 臨床症状項目としての黄疸の重要性と心不全・予後との関係

甲状腺クリーゼに認められる肝障害・黄疸には、心不全に伴う鬱血肝によるものと、臓器血流と肝細胞での酸素受容との間の不均衡による肝障害とが知られている^{1,4)}。甲状腺クリーゼによる黄疸では、一般的には心不全に起因する鬱血肝が多いとされている。表3にも示したように、今回の検討では血清甲状腺ホルモン値と黄疸症状との間に関連を認めなかったため、心不全症状と黄疸との間の関連について検討した。表4にまず肝機能検査値と黄疸症状の関係について示す。

	T Bil (mg/dl)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	LDH (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)
黄疸なし	1.3±0.2	89±22	61±9	309±40	437±12	59±4
黄疸有り	5.6±0.4	310±66	159±26	654±115	546±34	68±10
P 値	<0.001	0.002	<0.001	0.005	0.003	0.400

表4 臨床検査値と黄疸症状の関係 症状の有無による検討、Student t-test

	心不全なし	心不全有り	計
黄疸なし	200	161	361
黄疸有り	6	35	41
計	206	196	402

χ^2 検定, $p < 0.001$

表5 黄疸症状と心不全症状との関係

表4にしめすように、黄疸症状を有すると主治医が診断した者と、それ以外とを二群に分け、肝機能関連検査について、両群間に差を認めるか否かを最初に検討した。黄疸症状を呈する原因となる総ビリルビン値は黄疸なし群で 1.3 ± 0.2 mg/dl、黄疸有り群で 5.6 ± 0.4 mg/dl と有意な差を認めた。肝障害を反映する血清 AST 値、ALT 値、LDH 値、ALP 値は、黄疸なし群では、各々 89 ± 22 IU/L、 61 ± 9 IU/L、 309 ± 40 IU/L、 437 ± 12 IU/L、黄疸有り群では各々 310 ± 66 IU/L、 159 ± 26 IU/L、 654 ± 115 IU/L、 546 ± 34 IU/L であり、両群間で有意な差を認めた。その一方、 γ -GTP 値については黄疸なし群では 59 ± 4 IU/L、黄疸有り群では 68 ± 10 IU/L と、両群間に有意な差を認めなかった。以上の結果より、少なくとも黄疸有り、と主治医が診断している患者群では、診断基準にある「黄疸を伴う肝障害」との診断が適切に行われていることが示唆された。

次に、心不全症状にともなう鬱血肝の寄与を間接的ながら評価するために、心不全症状の有無と黄疸の有無との関連について検討した。表5にしめすように、黄疸症状有りと診断された群では41例中35例で心不全ありと診断されており、黄疸症状がない361例中161例の心不全発症率と比較して、有意に心不全の合併率が高かった (χ^2 検定 < 0.001)。

多臓器不全としての重症度を黄疸症状が反映している可能性が高いため、次に死亡をエンドポイントした予後と黄疸症状の有無との関係について検討した。表6に示すように黄疸有り群では34

例中7例が死亡していたが、黄疸症状なし群での291例中32例に対する統計学的有意差を認めなかった。死亡に対する、他の症状項目についても同様の検討を行ったが、 χ^2 検定によるp値は、嘔気が0.324、嘔吐が0.812、下痢が0.156で、いずれも有意差を認めなかった。

肝機能検査値そのものと予後との関係を表7にしめす。肝機能検査の中で、総ビリルビン値、血清AST値、ALT値、LDH値は、生存群で各々 1.4 ± 0.1 mg/dl、 76 ± 23 IU/L、 56 ± 9 IU/L、 276 ± 45 IU/L、死亡群で 3.2 ± 0.4 mg/dl、 340 ± 61 IU/L、 158 ± 24 IU/L、 848 ± 124 IU/L と両群間に有意差を認め肝障害と生命予後との間に一定の関連性が見いだされた。その一方、血清ALP値、 γ -GTP値は生存群で 453 ± 13 IU/L、 58 ± 4 IU/L、死亡群で 428 ± 38 IU/L、 70 ± 11 IU/L と、両群間に有意差を認めず、甲状腺クリーゼに関する予後を規定する検査値とはなりにくいことが示唆された。生存群と死亡群との間に有意差を認めた各項目については、多臓器不全による肝障害の合併の影響もあるためか、ビリルビン値、血清AST値、ALT値、LDH値の各項目の間に、他の項目に対する優位性は認められなかった。

甲状腺クリーゼ診断基準(第一版)では、黄疸症状に関して数値基準を設けていないが、特に黄疸と関連が深い血清総ビリルビン値が、死亡群で 3.0 mg/dl を越えていたため、次に甲状腺クリーゼ診断上、総ビリルビン値に数値としての閾値を設けるか否かについて検討することとした。

	生存	死亡	計
黄疸なし	259	32	291
黄疸有り	27	7	34
計	286	39	325

χ^2 検定, $p=0.103$

表6 黄疸症状と予後との関係

	T Bil (mg/dl)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	LDH (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)
生存	1.4 \pm 0.1	76 \pm 23	56 \pm 9	276 \pm 45	453 \pm 13	58 \pm 4
死亡	3.2 \pm 0.4	340 \pm 61	158 \pm 24	848 \pm 124	428 \pm 38	70 \pm 11
*P 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.541	0.318

*症状の有無による検討、Student t-test

表7 肝機能検査値と予後との関係

3. 甲状腺クリーゼに伴う黄疸症状の閾値の検討

甲状腺クリーゼ診断基準（第一版）では、他の臨床症状項目に関しては、数値による閾値を設けているが、黄疸症状に関しては「肝障害をともなう黄疸」とし、具体的な数値を挙げていない。「黄疸」の定義とは、「血中ビリルビン値上昇をともなう、皮膚・粘膜の黄染を認めるもの」、というあくまで臨床症候であり、「通常」総ビリルビン値が2-3 mg/dl を越えると肉眼的黄染を認めるとされるが、溶血による総ビリルビン値の上昇も臨床上しばしば経験され、必ずしも明確な数値上の規定があるわけではない。血清総ビリルビン値

1.0-2.0 mg/dl を潜在性黄疸、2.0 mg/dl 以上を顕性黄疸とする考え方もあるが、血清ビリルビンのうち、特に間接ビリルビンを中心として検査値の上昇を認めるものの肝障害を伴わない、いわゆる体質性黄疸の頻度も高く、総ビリルビン値の上昇は、必ずしも臨床症候である病的黄疸と一致しないことが知られている。

そこで、本研究では、甲状腺クリーゼにともなう黄疸症状に血清総ビリルビン値ならびに直接ビリルビン値による閾値を設けることについて、その必要性和有用性の両面から検討することとした。

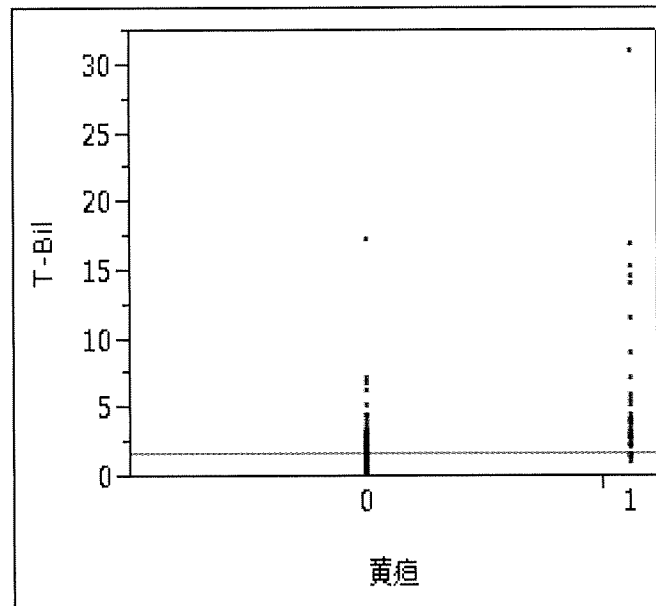


図7 黄疸症状の有無と総ビリルビン値の分布

今回の調査では黄疸症状の有無を主治医による主観的診断により判定している。そこで、最初に主治医の診断による黄疸症状と血清総ビリルビン値の分布について検討した。「黄疸あり」とされた群の血清総ビリルビン値は全て 1.0 mg/dl を越えていたが、その分布は広範であり、肉眼的に黄染をみとめるとされる 2.0 mg/dl 未満であっても黄疸症状有りとされている症例が 41 例中 6 例存在した。逆に、血清総ビリルビン値が 3.0 mg/dl を越える症例でも、黄疸症状が記載されていない症例を 19 例認めた (図 7)。

そこで、まず「黄疸あり」と診断された症例と「黄疸なし」とされた症例との間での、血清総ビリルビン値による cut-off 値を決めるために、両者の間でロジスティックあてはめによる解析を行っ

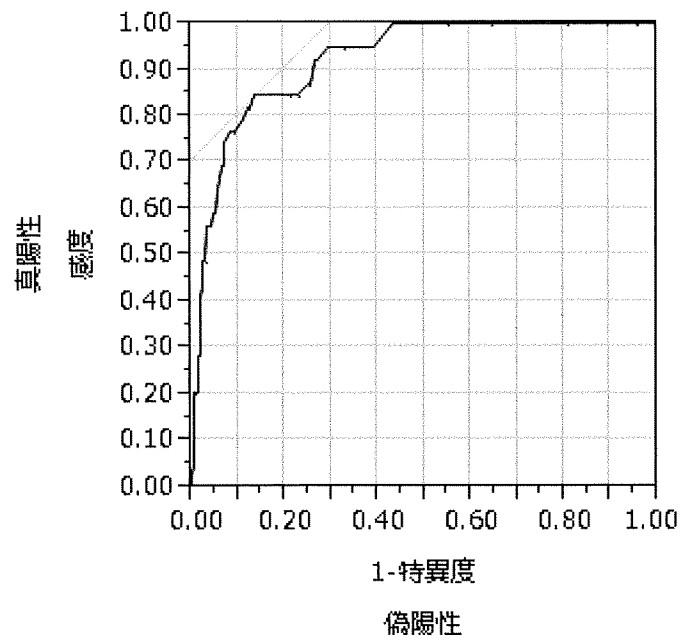
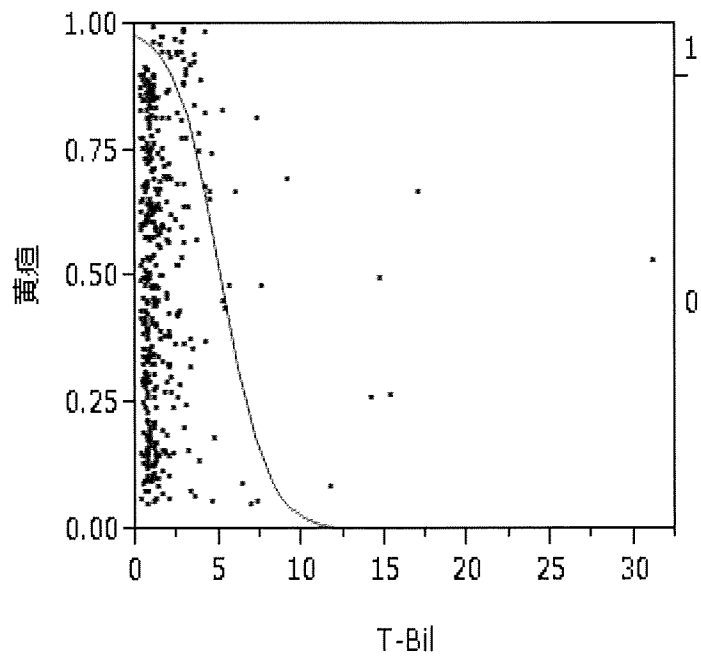
た。甲状腺クリーゼ第一版の定義が、「肝障害をともしなう黄疸」であるため、他の肝臓疾患における肝障害による血清ビリルビン濃度を参考とした。表 8 には、原発性肝癌取り扱い規約における肝障害度の判定表をしめす。この表に基づくと、原発性の肝疾患に基づく重症肝機能障害の基準は総ビリルビン値 3.0 mg/dl を越える症例が対象となることになる。

黄疸症状と血清総ビリルビン値との間の ROC 解析感度・特異度のバランスが最も良好であった血清総ビリルビン値は 2.1 mg/dl で、感度 84.6% 特異度 86.4% であった (図 8)。

項目	肝障害度		
	A	B	C
腹水	ない	治療効果あり	治療効果なし
血清ビリルビン値(mg/dl)	2.0 未満	2.0 以上 3.0 以下	3.0 超
血清アルブミン値(g/dl)	3.5 超	3.0 以上 3.5 以下	3.0 未満
ICG R15 (%)	15 未満	15 以上 40 以下	40 超
プロトロンビン活性(%)	80 超	50 以上 80 以下	50 未満

表 8 原発性肝がんにおける肝障害度と検査値/腹水の関係

(原発性肝癌取り扱い規約 (第 5 版)⁵⁾ より)



総ビリルビン値 2.1 mg/dl で感度 84.6% 特異度 86.4%

図8 黄疸症状を総ビリルビン値でロジスティックあてはめにより解析

総ビリルビン値	特異度	感度
1.5 mg/dl	74.4%	87.2%
2.1 mg/dl	86.4%	84.6%
3.0 mg/dl	94.4%	64.1%
4.0 mg/dl	97.6%	46.1%
5.0 mg/dl	98.5%	30.0%

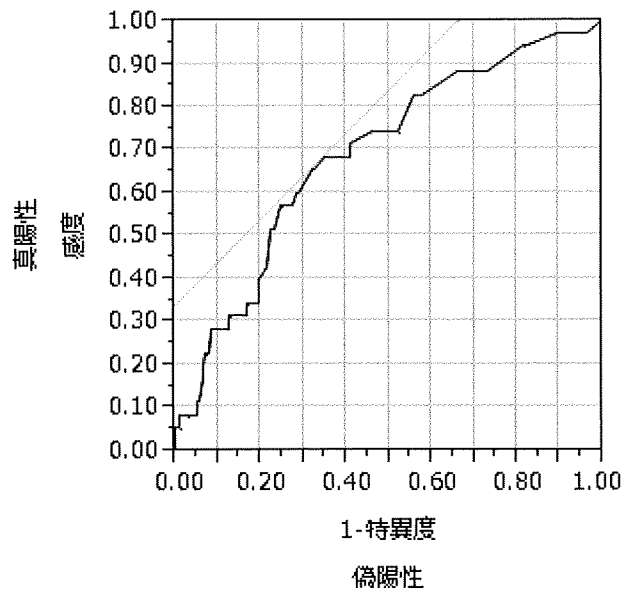
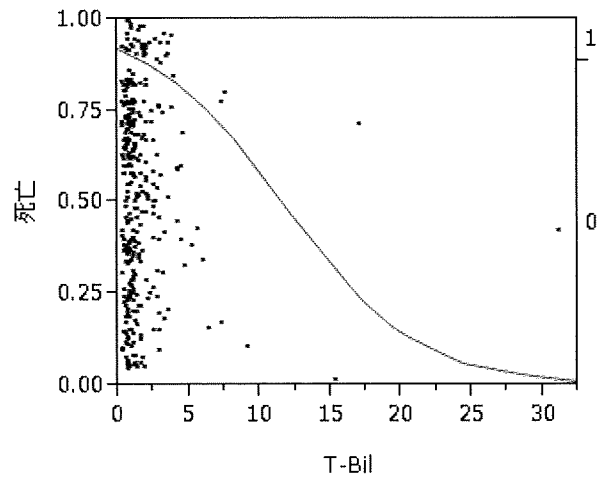
表9 総ビリルビン値ごとの黄疸症状診断の感度と特異度

この基準を用いて黄疸症状ありとした場合、臨床的黄疸症状を有する者と合計すると、ほぼ黄疸症状は倍増する。しかしながら、主治医が「黄疸症状なし」と判断し、かつ総ビリルビン値 2.1-2.9 mg/dl の間にある者の中で、クリーゼ除外例は約25%にのぼる。実際、黄疸症状陰性かつ総ビリルビン値 2.1-2.9 mg/dl の者の中で、甲状腺クリーゼと確定診断された症例は52%に過ぎない。逆に、主治医が「黄疸あり」と診断した者の中で、総ビリルビン値が 2.1 mg/dl 未満の者は41人中6人にのぼった。すなわち、臨床症状による黄疸の診断を、判定基準より除外すると、全体の14.5%の黄疸症状が除外されることとなる。以上の結果より、「多臓器不全としての黄疸症状」の見落としを減らすという立場から、臨床的に「黄疸症状あり」とされた者は、そのまま黄疸症状の陽性所見とすることとした。さらに、黄疸症状がない者の中で総ビリルビン値の高い者を陽性所見とするための閾値を決定するために、感度・特異度について検討した。

表9に示すように、各総ビリルビン値での感度・特異度を検討すると、1.5 mg/dl, 2.1 mg/dl, 3.0 mg/dl, 4.0 mg/dl, 5.0 mg/dl で各々の感度は、87.2%, 84.6%, 64.1%, 46.1%, 30.0%となる。さらに各々の特異度は、74.4%, 86.4%, 94.4%, 97.6%,

98.5%であった。表には示していないが、総ビリルビン値 1.0 mg/dl 以上の症例を「黄疸あり」と診断すると、感度は100%となるが、特異度は52%まで低下する。臨床的に肝障害の重症度の一つの基準となる総ビリルビン値である 3.0 mg/dl で閾値を決定すると、臨床的に「黄疸なし」と判断されていた症例の中で19例が「黄疸あり」となったが、そのうちクリーゼから除外される例は2例であった。

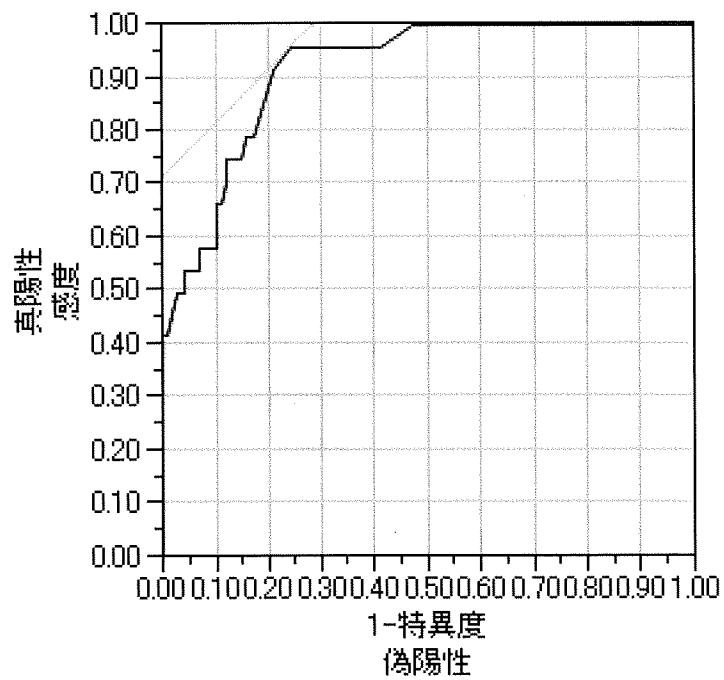
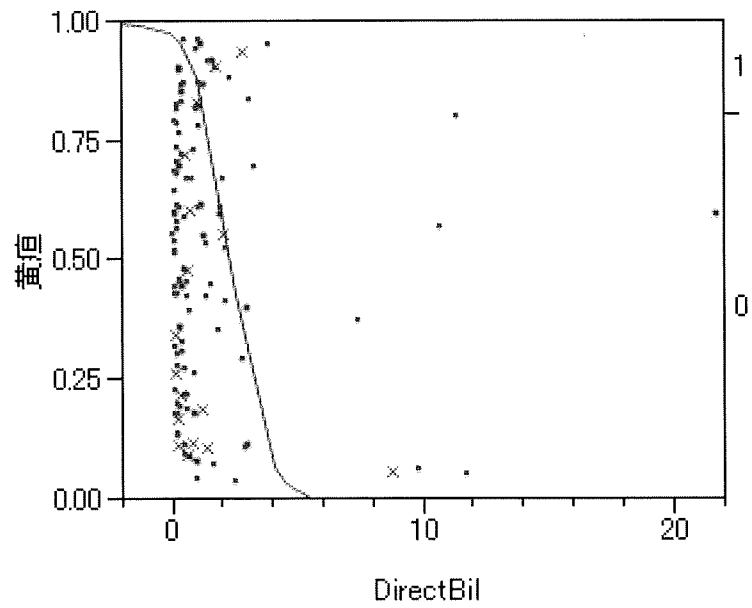
次に、予後不良の指標としての「死亡」予測に対する総ビリルビン値の役割を検討した(図9)。死亡を予後因子として、ロジスティック当てはめによる解析を行ったところ、感度・特異度の分離が最も良好であった総ビリルビン値は 1.4 mg/dl を閾値とすると、感度65.7% 特異度 68.0%であった。このグラフから死亡率50%となる血清総ビリルビン値を逆推定すると、11.5 mg/dl となった。先ほどの黄疸症状診断に対するROC解析からは、感度は91%であるが特異度は72%まで低下し、クリーゼ除外例の割合が高くなる。逆に死亡率50%と逆推定される総ビリルビン値 11.5 mg/dl では特異度は97%であるが感度は15%と低下し、診断基準としては非常に使い勝手の悪い数字となることが予想された。



総ビリルビン値 1.4 mg/dl で感度 65.7% 特異度 68.0%

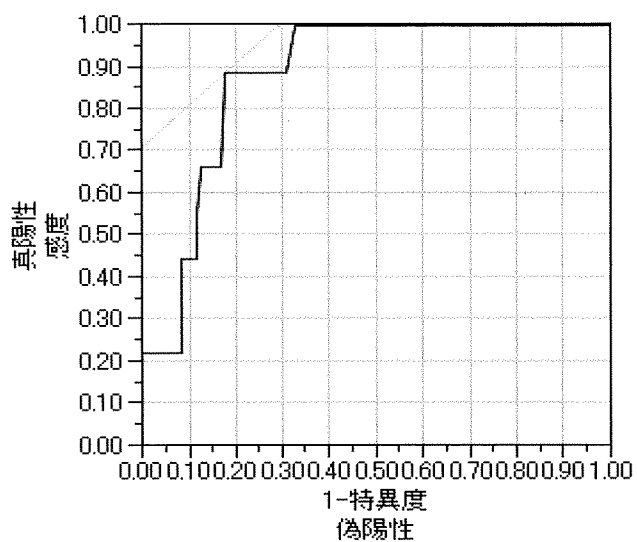
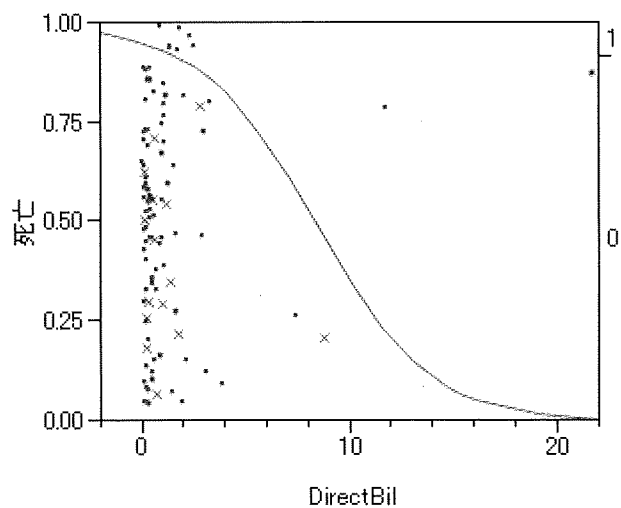
死亡に対する逆推定				
確率	予測値	T-Bil 下側限界	上側限界	1-Alpha
0.50000000	11.5308812	7.25158890	38.2903527	0.9500

図9 「死亡」を総ビリルビン値でロジスティックあてはめにより解析



直接ビリルビン値 1.0 mg/dl にて感度 95.8% 特異度 76.0%

図10 黄疸症状を直接ビリルビン値でロジスティックあてはめにより解析



直接ビリルビン値 1.3 mg/dl にて感度 88.9% 特異度 82.9%

確率	予測値	Direct Bil	下側限界	上側限界	1-Alpha
0.5000000	8.28639309	5.04309117	31.0965410	0.9500	

図 1 1 死亡を直接ビリルビン値でロジスティックあてはめにより解析

	症例数
全体	47例
除外	7例
疑い	9例
確定	31例
Burch-Wartofsky スコア	74.8±22.7 (68-81, 95% C.I.)
直接ビリルビン (mg/dl)	3.2±4.0 (2.1-4.4, 95% C.I.)
AST (IU/L)	298±605 (120-476, 95% C.I.)
ALT (IU/L)	164±315 (72-257, 95% C.I.)
黄疸症状あり	23例
死亡	8例

表10 直接ビリルビン値が1.0 mg/dl以上の症例の特徴

体質性黄疸ならびに溶血性黄疸を除外し、肝障害に基づく黄疸の診断率を上昇させるために、直接ビリルビン測定値を用いた同様の検討をおこなったのが図10ならびに図11である。黄疸の臨床診断に対して、感度・特異度の分離が最も良好であった直接ビリルビン値は1.0 mg/dlで、感度95.8% 特異度76.0%であった。死亡に対して、感度・特異度の分離が最も良好であった直接ビリルビン値は1.3 mg/dlで、感度88.9% 特異度82.9%であった。このグラフから死亡率50%となる血清総ビリルビン値を逆推定すると、8.29 mg/dlとなった。直接ビリルビン値が測定されていた123例中、直接ビリルビン値が1.0 mg/dl以上の者は、47例であった(表10)。その内訳は、除外7例、疑い9例、確定31例で、Burch-Wartofsky スコアの平均値は74.8±22.7と高値であった。そこで、関連する項目について、直接ビリルビン値が1.0 mg/dl未満の群(低値群)と直接ビリルビン値が1.0 mg/dl以上(高値群)とを比較した。直接ビ

リルビン値は低値群で0.3±0.2 mg/dl、高値群で3.2±4.0 mg/dl (p<0.001)と有意差を認めていたが、肝障害の直接指標となるAST値とALT値は、各々低値群で47±55 IU/L, 46±56 IU/Lで高値群は危険率各々p<0.001 (AST)、p=0.0017 (ALT)と有意に高値であった。Burch-Wartofsky スコアについても低値群では63.1±2.4と有意に(p=0.004)低下した。高値群では、黄疸症状をしめすものは、47例中23例で認められた。さらに最終的な予後である死亡に対して、直接ビリルビン値の影響について二群に分けた検討を行った(表11)。

	生存	死亡	
D Bil <1.0 mg/dl	66	1	67
D Bil ≥1.0 mg/dl	29	8	37
	95	9	104

表 1 1 直接ビリルビン値 1.0 mg/dl を閾値とした二群間比較

χ^2 検定(p<0.001)

直接ビリルビン値により、予後に明確な差を認めましたが、本研究においては症例数が少ないこと、原発性肝がん、肝硬変などの肝疾患による肝障害の重症度判定基準が総ビリルビン値を基にして

作成されているため⁵⁻⁸⁾、今回検討した直接ビリルビン値 1.0 mg/dl の閾値については、参考所見として取り扱うこととした。

以上の結果から、臨床的に黄疸症状が確認されなかった症例の中で総ビリルビン値が 3.0 mg/dl 以上のものを「黄疸症状あり」とすることが有用であるとの仮説を立て、以後の検討を行った。

	T Bil (mg/dl)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	LDH (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)
黄疸なし かつ T. Bil 3.0 mg/dl 未満	1.1±0.1	68±22	51±9	283±40	433±12	57±4
黄疸有り(改変黄疸あり群) and/or T. Bil 3.0 mg/dl 以上	5.4±0.3	359±54	181±21	694±95	534±29	76±9
P 値	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.001	0.042
P 値 (主治医申告の臨床的黄疸) (表 4 参照)	<0.001	0.002	<0.001	0.005	0.003	0.400

表 1 2 総ビリルビン値 3.0 mg/dl 以上の者を主治医申告の有無にかかわらず「黄疸あり」(改変黄疸あり群)とした場合の肝機能検査値の群間比較

	心不全なし	心不全あり	計
黄疸症状なし T. Bil 値は不問	200	161	361
黄疸症状有り T. Bil 値は不問	6	35	41
黄疸症状なし、かつ T. Bil 3.0 mg/dl 未満	193	150	343
黄疸有り and/or T. Bil 3.0 mg/dl 以上 (改変黄疸あり群)	13	46	59

表 1 3 総ビリルビン値 3.0 mg/dl 以上の者を主治医申告の有無にかかわらず「黄疸あり」(改変黄疸あり群)とした場合の心不全症状との関連 (上段二段は主治医診断のみでの黄疸症状の診断)

	生存	死亡	計
黄疸症状なし T. Bil 値は不問	259	32	291
黄疸症状有り T. Bil 値は不問	27	7	34
黄疸症状なし、かつ T. Bil 3.0 mg/dl 未満	250	29	279
黄疸有り and/or T. Bil 3.0 mg/dl 以上 (改変黄疸あり群)	36	10	46

表 1 4 総ビリルビン値 3.0 mg/dl 以上の者を主治医申告の有無にかかわらず「黄疸あり」(改変黄疸あり群)とした場合の死亡との関連 (上段 2 段は、主治医申告のみでの黄疸症状の判定をした場合の数値)

総ビリルビン値 3.0 mg/dl 以上の者を主治医申告の有無にかかわらず「黄疸あり」とした場合(改変黄疸あり群)と、総ビリルビン値 3.0 mg/dl 未満かつ主治医申告のない者(改変黄疸なし群)との群間比較が、主治医申告のみでの黄疸ありなしの判定をした場合と比較して、識別性が改善するか否かを検討した。表 1 2 には肝機能検査値の群間比較を示す。表の最下段には、表 4 で示した「主治医の診断のみ」で決定した黄疸症状による群間比較の p 値を記載した。主治医診断のみでも T Bil、AST、ALT、LDH、ALP 値については有意差をもって黄疸群で上昇していたが、改変黄疸あり群で検討した場合、AST、ALP 値については P 値がさらに低下し、また γ -GTP 値については新たに有意に差を認めるようになった。

表 1 3 には心不全症状との関連を示す。主治医診断による χ^2 検定でも十分な有意差をもって ($p < 0.001$) 関連を認めたが、改変黄疸あり群で検討した場合にも同様の結果がえられた。

表 1 4 には予後因子である「死亡」に対する黄疸症状有無の予測因子としての有用性について示した。主治医診断のみでの黄疸症状の判定を行った場合には、 χ^2 検定で $p=0.103$ と有意差を認めなかったが、改変黄疸群で群間比較した場合には、 χ^2 検定で $p=0.028$ と有意差をもって改変黄疸群で死亡率が上昇することが示唆された。

D. 考察

甲状腺クリーゼ診断基準(第一版)の主要項目の一つである「嘔気・嘔吐・下痢ならびに肝障害を伴う黄疸」が診断主要項目として必要であり妥当であることが示された。嘔気・嘔吐・腹痛などの消化器症状を主訴に救急搬送される内分泌疾患では甲状腺クリーゼの他、副腎不全、糖尿病性ケトアシドーシス、高 Ca クリーゼ、出血による急性腹症を呈する褐色細胞腫などが挙げられる。甲状腺クリーゼの多くを占めるバセドウ病では甲状腺腫や特有の眼症状、多汗や「るいそう」などを

呈しており救急現場でも気づかれやすいと言える。しかし甲状腺クリーゼは現在でもなお致死率の高い病態であり、単なる重篤な甲状腺機能中毒症であるのかクリーゼであるのかを素早く判定して治療に進むことが重要である。

本研究では単独症状としては下痢が最も多かった。甲状腺クリーゼの診断基準（第一版）の作成の際には、慢性の下痢は過敏性腸症候群として、炎症性腸疾患として経過観察されている甲状腺中毒症症例もあり、下痢症状をクリーゼの症状項目ではなく、単なる甲状腺中毒症の症状ととらえるべきとの意見もあった。急性疾患としても HIV、CMV からロタウイルスまで様々なウイルス感染による消化管感染症が下痢症状を呈する。さらには治療のため内服した NSAIDs が下痢の原因であることもある。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」であることと変わりなく、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ため、下痢症状の存在が、甲状腺クリーゼの診断に寄与しているか否かを重視して検討を行った。下痢症状を診断基準から外した場合には、「確定診断」から「クリーゼ疑い」症例になってしまう症例、「除外」症例になってしまう症例が多く、またその中に死亡例があることから、下痢症状は、消化器症状の診断項目として必要であると考えられた。また、感染症以外の原疾患として消化管症状をきたしやすい病態として、糖尿病ケトアシドーシスを伴う甲状腺クリーゼも適切に診断されており、消化管症状に妥当性があるものと考えられた。

一般の甲状腺中毒症で認められる肝障害は可逆的であり、重篤な胆汁鬱滞を来す例はまれである。本研究では黄疸症状ありとされた症例で有意に心不全の合併率が高く、肝障害と生命予後との間に一定の関連性が見いだされた。その一方で主治医診断による黄疸の診断は、客観性に乏しく黄疸の診断と血清ビリルビン値の変動の間に大きな隔たりがあった。そこで血清総ビリルビン値により黄疸の診断が可能か否か検討した。臨床症状を無視した総ビリルビン値のみの診断は有用性に乏しいとともに、本来の「黄疸」の定義にも反す

るため、主治医の診断に加えて、「ある一定の総ビリルビン値以上」を、クリーゼ診断のために用いることの妥当性と有用性とを検討した。参考にしたのは、肝原発の疾患による肝障害重症度判定で、原発性肝がん取り扱い規約と肝硬変における Child-Pugh 分類を参考とした⁵⁻⁸⁾。その結果、血清ビリルビン値 3.0 mg/dl 以上の症例を「黄疸あり」と取り扱うことで、予後との関連性も認められるようになり、臨床症状に加えて総ビリルビン値を客観的数値として診断に加えることを提案することとした。また、肝障害評価に対する特異度がより一層高い、直接ビリルビン値による診断精度を検討したところ、直接ビリルビン値 1.0 mg/dl 以上で予後が不良となることが示唆された。直接ビリルビン値を測定している症例の数が少ないため、今回は参考所見としたが、今後のデータ集積にあたり検討すべき課題であると考えられた。

本研究のまとめ

1. 消化管症状は診断確定に有用である
2. 甲状腺中毒症と消化管症状は関連を認めるが診断確定に必要な項目である。
3. 腹痛は症状項目として除外のままでよい
4. 黄疸症状は心不全症状と関連し、重症度ともある程度関連する。
5. 黄疸症状の診断には、臨床徴候としての黄疸症状の他、血清総ビリルビン値 3.0 mg/dl 以上を提案する。
6. 血清直接ビリルビン値 1.0 mg/dl 以上を、肝障害を伴う黄疸の参考所見として提案する。

表 15 本研究のまとめ

E. 結論

本研究のまとめを表 15 に示す。消化管症状は、甲状腺クリーゼの診断にとり重要な貢献があり、現在の診断基準での主要項目としての取り扱いは妥当であると考えられる。症状項目のなかで、嘔気・嘔吐・下痢の消化管症状は、甲状腺ホルモン値とある程度関連することが示唆されたが、個々の症状をクリーゼ診断のための症状項目か

ら削除することは、診断効率を著しく損なう可能性がある。そのため甲状腺中毒症あるいは合併疾患による症状の発来・増悪の可能性は常にあるものの、より積極的な診断のためには、現在採用されている症状項目は適用されることが妥当と考えられる。黄疸症状の診断は、多臓器不全／予後予測のためにも重要であり、臨床徴候としての黄疸に加え、総ビリルビン値 3.0 mg/dl 以上のものを「肝障害を伴う黄疸症状あり」とすることを、今後の診断基準改定に向けて提案する。また直接ビリルビン値については、参考所見として 1.0 mg/dl 以上を肝障害に伴う黄疸を示唆する所見とすることを提案する。

文献

1. Daher R, Yazbeck T, Jaoude JB, Abboud B. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. *World J Gastroenterol* 15: 2834-8, 2009
2. Rosenthal FD, Jones C, Lewis SI. Thyrotoxic vomiting. *Br Med J* 2: 209-11, 1976
3. Bricker LA, Such F, Loehrke ME, Kavanaugh K. Intractable diarrhea in hyperthyroidism: management with beta-adrenergic blockade *Endocr Pract* 7:28-31, 2001
4. Malic R. and Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJ Med* 95:559-569, 2002
5. 日本肝癌研究会編：臨床・病理原発性肝癌取扱い規約 第5版 金原出版、東京、2008
6. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *The liver and portal hypertension*. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 50-64, 1964.
7. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 60: 646-9, 1973
8. Pugh RN. Pugh's grading in the classification of liver decompensation. *Gut* 33: 1583, 1992

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Nagasaka A, Oda N, Nakai A, Hotta K, Nagata M, Kato T, Suzuki A, Itoh M, Miura H, Hakuta M, Yoshida S, Hibi Y, Iwase K.

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).

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

分担研究者 幸喜 毅 琉球大学医学部内分泌代謝内科 講師
大谷 肇 関西医科大学第二内科 准教授

研究要旨 甲状腺クリーゼの診断基準（第1版）の妥当性の検証と適切な診断基準提示を目的に、全国疫学調査により集積された409症例について、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った。「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」は軽症例が多く、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。「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必要であり、かつ診断基準第1版の循環器症状に関しては現行の基準が最も有用と考えられた。

A. 研究目的

『甲状腺クリーゼの診断基準の作成と全国疫学調査』班によって作成された甲状腺クリーゼの診断基準（第1版）の循環器症状の取り扱いについて、全国疫学調査により集積された症例を基に統計学的手法でその妥当性を検証し、適切な診断基準の提示を目的に本研究を行った。

B. 研究方法

甲状腺クリーゼ全国疫学調査で集積された2003年～2008年の5年間に発症した409症例について、循環器症状の特徴と診断基準における妥当性を検証した。診断基準（第1版）では、甲状腺中毒症以外に5つの症状・症候をその重要因子として取り上げ採用している。循環器症状関連の「頻脈（130回/分以上）」と「心不全症状（注記；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

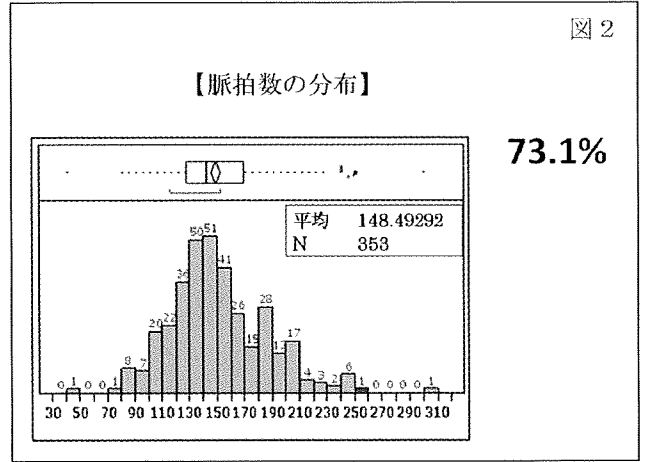
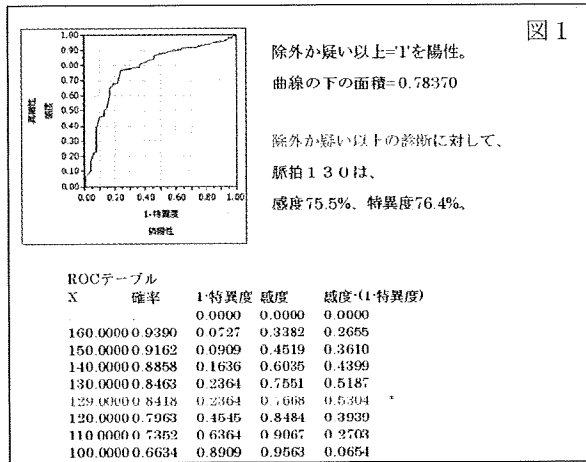
類 III度以上)」の2項目に関して、統計学的手法でその特徴と妥当性を検証した。統計はJMP (ver. 8.0.2, SAS Institute) を用いて、 χ^2 乗検定・ロジスティック回帰分析・ROC (receiver operating characteristic) 解析・ステップワイズ回帰分析を行った。倫理面への配慮として、各症例のデータは各個人を特定できないように他の研究者が番号を充て、各症例の必要なデータのみを送付し解析に用いた。

C. 研究結果

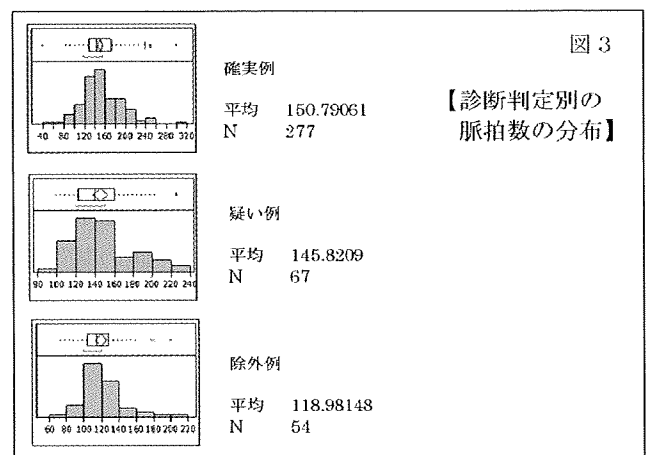
1) 頻脈について

① 頻脈 「130回/分以上」の妥当性について

「130回/分以上」の妥当性を検証するためにROC解析を行った。疑いまたは確実の診断を陽性とし、除外例を陰性とした。図1に示すように曲線下面積 = 0.78370、「130



回/分以上」の基準で感度 75.51%、特異度 76.36%であった。〔感度－(1－特異度)〕が最も高い脈拍数は 129 回/分であったことから、診断基準とした「130 回/分以上」は適切と考えられた。さらに、各症例を脈拍数 100 回/分以上・未満、110 回/分以上・未満、120 回/分以上・未満、130 回/分以上・未満、140 回/分以上・未満、150 回/分以上・未満の各項目で分類し、他の診断基準症状 4 項目も併せ何れの分類が診断のためにより適切かを、ステップワイズ回帰分析を用いて検証した。結果を表 1 に示す。有意な変数は、他の診断基準症状 4 項目と脈拍数 130 回/以上、120 回/分以上、110 回/分以上であったが、「130 回/分以上」が中枢神経症状に次いで有意確率が低く、最も診断に寄与していた（5 項目で 85.95%）。120 回/分以上、110 回/分以上は、有意変数のなかでは低い寄与であったことから、診断基準として「130 回/分以上」が最も適切と考えられる。



② その特徴

脈拍数または心拍数が記載された症例は 353 例で、心房細動などの不整脈では心拍数で評価した。分布を図 2 に示す。平均脈拍数は 148 回/分、頻脈の診断基準とした「130 回/分以上」は 73.1% に認めた。診断判定別の平均脈拍数は確定例 150 回/分、疑い例 145 回/分に対し、除外例は 118 回/分と少なかった（図 3）。死亡及び重症度を脈拍数によってロジスティック回帰分析したところ、寄与率は低いが（各々 6.3%と 6.3%）、 χ^2 乗が 15.9 ($p < 0.0001$)、33.6 ($p < 0.0001$)と脈拍数の増加とともに有意に死亡及び重症度が増加していた（図 4）。ROC 解析では、死亡を陽性とした場合の最も〔感度－(1－特異度)〕が高い脈拍数は 153 回/分、重症（HCU・ICU 入室）を陽性とした場合の最も〔感度－

表1

【脈拍数の診断判定に対するステップワイズ回帰解析】

現在の決定値
 (1) 科数超過 82 床
 地 149225 93643

ステップワイズ ステップ	パラメータ	ワクソノ	見込みカイ2乗	有意確率	ステップ
1	P				
1	中枢神経症状 追加	249.3704	C 0.000	0.3709	3
2	脈130以上 追加	60.55945	C 0.000	0.4611	4
3	消化器症状 追加	70.61827	C 0.000	0.5561	5
4	体温39以上 追加	95.82711	C 0.000	0.7097	6
5	心不全症状 追加	101.4228	C 0.000	0.8536	7
6	脈120以上 追加	1.864297	C 1.941	0.8621	8
7	脈110以上 追加	1.843716	C 1.729	0.8648	9