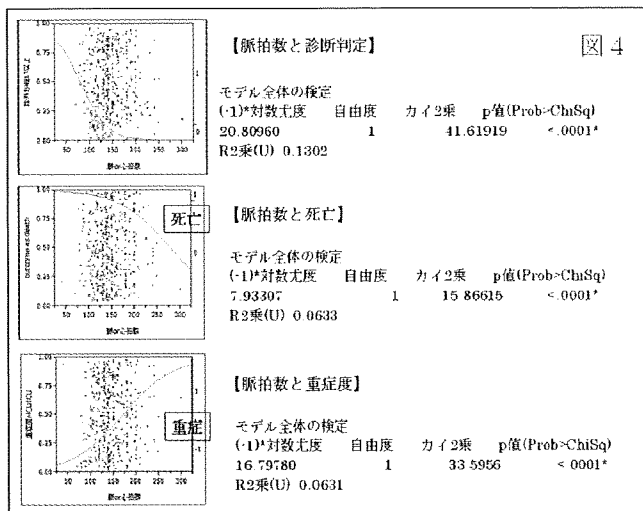


(1 - 特異度)が高い脈拍数は155回/分を示した。このことから、150回/分以上の症例に関しては重症化・死亡の転帰をとりやすいため、より積極的かつ適切な治療が必要と考えられる。



2) NYHA/Killip について

① 記載について

表 2

【NYHA分類の記載について】

ショックの記載 → NYHA 4
 肺水腫・湿性ラ音の両方2つ → NYHA 4
 肺水腫または湿性ラ音 → NYHA 3
 下腿浮腫・胸水の両方2つ → NYHA 2
 下腿浮腫または胸水 → NYHA 1

症状は全く記載ないが、心不全有りだけ記載 → NYHA 1

診察医師の判定>上記判定 → 診察医師の判定を優先
 診察医師の判定<上記判定 → 上記の判定を優先
 症状記載は無いが、NYHA記載あるもの → 記載のまま
 症状記載はあるが、NYHA記載無いもの → 上記判定使用

表 3

【Killip 分類の記載について】

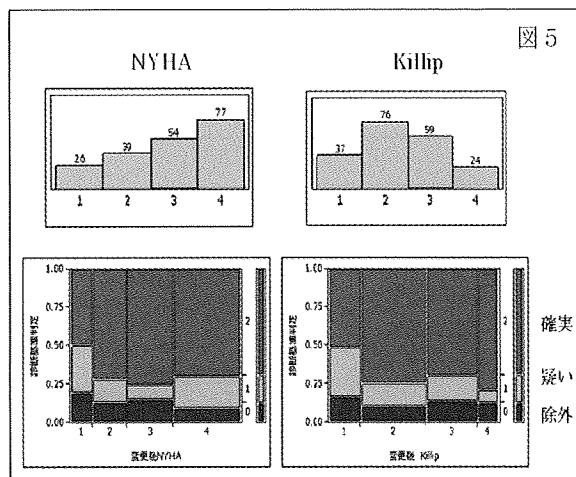
Killip I は、「心不全の徴候なし」であることから、
 症状記載のあるもの → Killip II 以上に当てはめ。
 「肺水腫・ラ音・ショック」は分類基準に当てはめ
 → Killip III かIVに。
 浮腫または胸水 → Killip II に。

全く記載ないが、心不全有りだけ記載 → Killip I

診察医師の判定>上記判定 → 上記の判定を優先
 診察医師の判定<上記判定 → 上記の判定を優先
 症状記載は無いが、Killip 記載あるもの → その記載のまま
 症状記載はあるが、Killip 記載無いもの → 上記判定使用

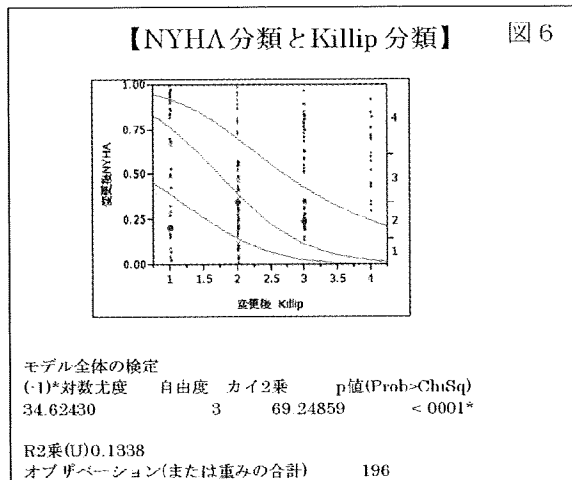
409 症例中、心不全有りと記載された症例は196例あった。甲状腺クリーゼにおける心不全の程度は重度と考えられ、診断基準(第1版)では「NYHA 4度またはKillip III度以上」と注記した。全国疫学調査で集積された症例の記載内容を検証したところ、不十分または不適切な内容の存在が明らかとなり、症状記載に基づいて修正を行った。修正基準を表2(NYHA分類)、表3(Killip分類)に示す。NYHA 記載については、登録時記載の採用例が127例、判定追加例が60例、判定変更の必要例が9例であった。Killip 記載については、登録時記載の採用例が55例、判定追加例が84例、判定変更の必要例が57例であった。

② 各々の分布と相関について

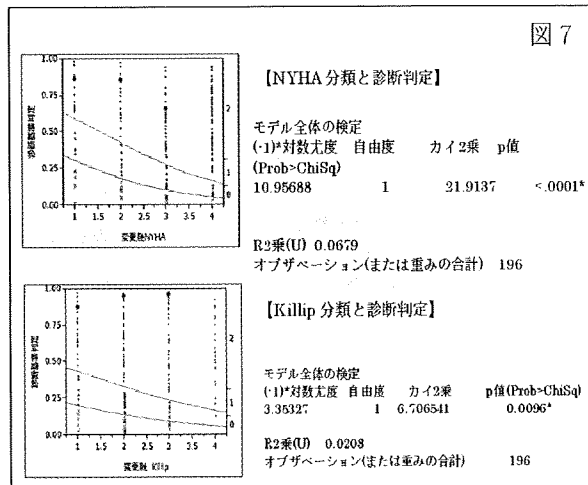


各々の分布は、NYHA 分類では4度が最も多かったが、Killip分類ではII度が最も多かった(図5)。NYHA分類は、自覚症状(疲労・動悸・呼吸困難・狭心痛)を指標にしており、最重度の4度は安静で同症状が出るという規定に対し、Killip分類は他覚的所見(身体所見・胸写・血圧等)を指標としており¹⁾、III度が重症心不全を示し、4度は心原性ショックの状態でのNYHA分類のような自覚症状は判定不可能のレベルのため、両者での分布の違いを認めている。しかし、両者の分布には有意な相関関係を認めた(p <

0.0001) (図6)。

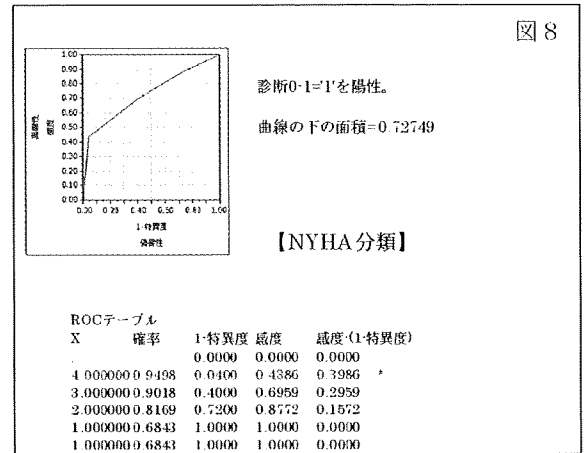


NYHA 分類と Killip 分類における重症度別の診断判定の分布をロジスティック回帰分析により検証した。NYHA 分類と Killip 分類(図7)ともに診断への寄与率は6.8%と2.1%と低いものの、重症例ほど確実例と診断されている ($p < 0.0001$, $p = 0.0096$)。



③ 心不全「NYHA 4度以上」の妥当性について

「NYHA 4度以上」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8に示すように、曲線下面積 = 0.72749、「NYHA 4度以上」の基準で感度43.9%、特異度96.0%であった。[感度 - (1 - 特異度)]が最も高いことから、診断基準とした「NYHA 4度以上」は適切と考えられた。さらに、各



ステップワイス法
応答:
変数後診断判定

【NYHA分類の診断判定に対するステップワイス回帰解析】 表4

現在の推定値
(-1)*対数尤度 R2乗
16.870672 0.8964

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	中枢神経	追加	115.1654	0.0000	0.3535	3
2	NYHA3-4	追加	29.0706	0.0000	0.4427	1
3	消化器症状	追加	40.20394	0.0000	0.5662	5
4	血圧130以上	追加	29.41377	0.0000	0.6565	6
5	体温38以上	追加	55.65538	0.0000	0.8274	7
6	NYHA2-3	減除	22.14921	0.0000	0.8964	8

NYHA 3-4 → 4と3以下で分類
NYHA 2-3 → 3以上と2以下で分類
NYHA 1-2 → 2以上と1で分類

症例を NYHA 4度以上・未満、NYHA 3度以上・未満、NYHA 2度以上・未満で分類し、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、ステップワイス回帰分析を用いて検証した。結果を表4に示す。有意な変数は、他の診断基準症状4項目と NYHA 4度以上・未満、NYHA 3度以上・未満であり、「NYHA 4度以上」が中枢神経症状に次いで有意に診断に寄与していた。NYHA 3度以上は、有意変数のなかでは低い寄与であり、診断基準として「NYHA 4度以上」が最も適切と考えられる。

④ 心不全「Killip III度以上」の妥当性について

「Killip III度以上」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9に示すように曲線下面積 = 0.62889、「Killip III度以上」の基準で感度45.0%、

特異度 84.0%であった。〔感度 - (1 - 特異度)〕が最も高いことから、診断基準とした「Killip III 度以上」は適切と考えられた。

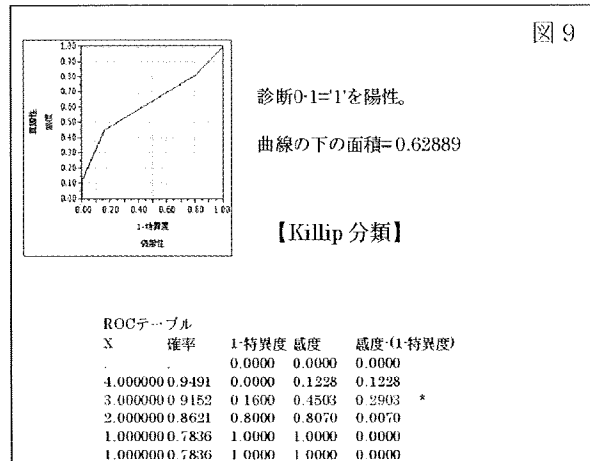


表 5

ステップワイズ法
応答:
変更後診断判定

【Killip 分類の診断判定に対するステップワイズ回帰解析】

現在の推定値
(-1)*対数尤度
26.320348 0.8383

R2乗

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	中枢神経	追加	115.1054	0.0000	0.3535	3
2	脈130以上	追加	27.8268	0.0000	0.4389	4
3	消化器症状	追加	28.6601	0.0000	0.5269	5
4	体温38以上	追加	46.27168	0.0000	0.6690	6
5	Killip2-3	追加	55.1348	0.0000	0.8383	7

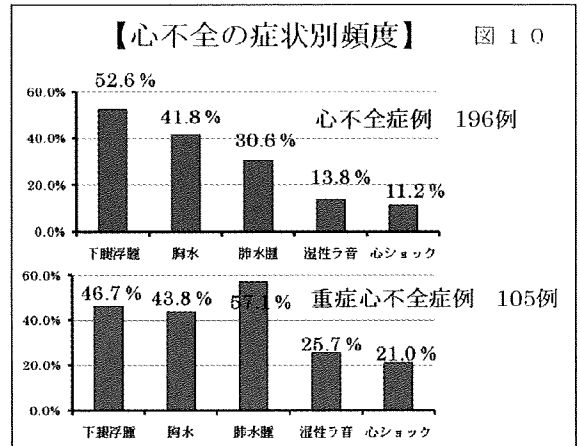
Killip 3-4 → IV と III 以下で分類
Killip 2-3 → III 以上と II 以下で分類
Killip 1-2 → II 以上と I で分類

さらに、各症例を Killip IV 度以上・未満、Killip III 度以上・未満、Killip II 度以上・未満で分類し、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 5 に示す。Killip IV 度以上や Killip II 度以上の基準は有意変数とは認められず、有意な変数は他の診断基準症状 4 項目と「Killip III 度以上」のみで、診断基準として「Killip III 度以上」が最も適切と考えられた。

3) 心不全各症状について

① 心不全各症状の頻度について

心不全有りの記載があった 196 症例のう



ち、「NYHA 4 度以上」、または「Killip III 度以上」の重症心不全は 105 例であった。心不全有りの全症例 196 例における各心不全症状の頻度を図 10 に示した。下腿浮腫が 52.6%、胸水 41.8%、肺水腫 30.6%、肺野 50% 以上の湿性ラ音 13.8%、心原性ショック 11.2% の順に認められている。

重症心不全 105 例における各心不全症状の頻度を見ると (図 10)、下腿浮腫が 46.7%、胸水 43.8%、肺水腫 57.1%、肺野 50% 以上の湿性ラ音 25.7%、心原性ショック 21.0% と心不全全体とは分布が異なり、重症の基準として挙げていた肺水腫・湿性ラ音・心原性ショックの割合が増えていることが明らかとなった。

② 心不全各症状と重症心不全判定との関係について

表 6

ステップワイズ法
応答:
変更後心不全有り

【各心不全症状の心不全判定に対する
ステップワイズ回帰解析】

現在の推定値
(-1)*対数尤度
58.206032 0.5700

R2乗

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	肺水腫	追加	98.04677	0.0000	0.3622	2
2	心ショック	追加	34.36858	0.0000	0.4891	3
3	湿性ラ音	追加	20.48612	0.0000	0.5648	4
4	下腿浮腫	追加	1.399312	0.2368	0.5700	5

心不全の各症状が、軽症・中等度心不全な

らびに重症心不全症例でどのように分布しているかをロジスティック回帰解析で検証した。下腿浮腫、胸水は軽症・中等度心不全と重症心不全とで差は認めず（各々 $p=0.0759$, $p=0.5474$ ）、下腿浮腫はむしろ軽症・中等度心不全に多い傾向にあった。肺水腫、肺野 50 % 以上の湿性ラ音、心原性ショックはいずれも $p < 0.0001$ と重症心不全症例で多く認められ、特に肺水腫の寄与率は 36.2%と高かった。重症心不全の判定としてどの項目の組み合わせが適切かステップワイズ回帰分析を用いて検証した。表 6 に示すように、肺水腫、心原性ショック、肺野 50 % 以上の湿性ラ音がほぼ同じレベルで推定値が低く、この 3 項目での寄与率は 56.48%であった。下腿浮腫を加えることでの寄与率増加はわずかであり、これら 3 項目によって重症心不全とみなすことが適切と思われる。

③ 心不全各症状と診断判定との相関について

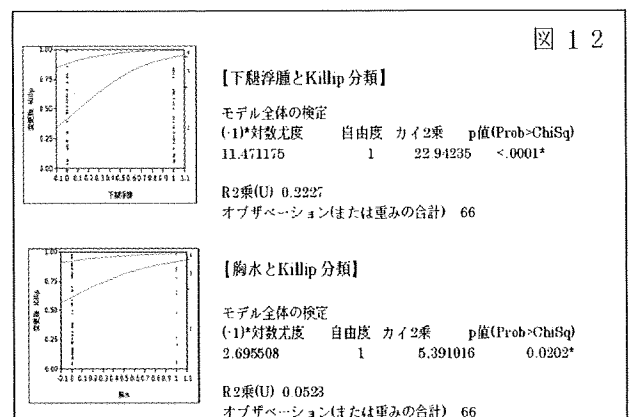
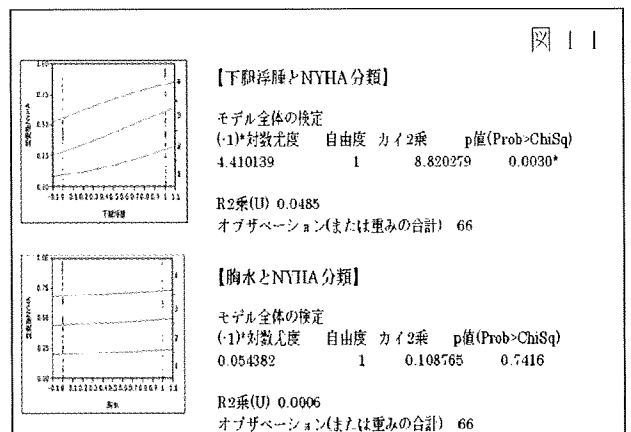
心不全症状の有無が、甲状腺クリーゼ除外例・疑い例ならびに確実例でどのように分布しているかをロジスティック回帰解析で検証した。下腿浮腫、胸水は各診断判定において差を認めず（各々 $p=0.4417$, $p=0.9326$ ）、診断判定への寄与率も 0.18%と 0%と著明な低値であった。肺水腫、心原性ショックは有意に（各々 $p=0.0323$, $p=0.0009$ ）確実例に多く、肺野 50 % 以上の湿性ラ音ではその傾向（ $p=0.0887$ ）を認めた。但しいずれも単独での寄与率は低く、最も高い心原性ショックにおいても 3.39%にとどまっていた。甲状腺クリーゼの判定としてどの項目の組み合わせが適切かを、各心不全症状のみでは寄与率も低いため、他の診断基準症状 4 項目も併せ心不全症状 5 項目についてステップワイズ

回帰分析を用いて検証した。表 7 に示すよ

ステップワイズ法 変数選別診断判定		表 7 【各心不全症状の診断判定に対するステップワイズ回帰解析】				
現在の推定値 (-1)*対数尤度		R2乗				
24.734353		0.8481				
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	中枢神経	追加	116.1054	0.0000	0.3535	3
2	脈130以上	追加	27.82689	0.0000	0.4389	4
3	消化器症状	追加	23.66014	0.0000	0.5269	5
4	体温38以上	追加	45.27168	0.0000	0.6690	5
5	胸水腫	追加	35.04136	0.0000	0.7566	7
6	心ショック	追加	17.1558	0.0000	0.8293	8
7	湿性ラ音	追加	6.10905	0.0134	0.8481	9

うに、下腿浮腫、胸水の推定値は 0 であり、肺水腫、心原性ショック、肺野 50 % 以上の湿性ラ音の寄与率が高く、この 3 項目と他の診断基準症状 4 項目も併せての寄与率は 84.81 %であった。甲状腺クリーゼの判定としてもこの 3 項目が有用で適切であると示された。

④ 心不全症状単独例と心不全重症度との相関について



心不全各症状 5 項目のうち、下腿浮腫と胸水は、心不全ありとされた 196 症例の中で各々 52.6%と 41.8%とその頻度は高かった。心不全徴候としての項目であれば、この 2 項目も重要と考えられる。しかし、甲状腺クリーゼに伴う表現型として扱うには 2 つの問題点が挙げられる。すなわち、甲状腺クリーゼに至らない重症甲状腺中毒症による軽症・中程度の心不全症状が含まれる可能性と、もう一点は全く別の要因が重なっての下腿浮腫や胸水の出現である。基礎疾患に低栄養状態や慢性腎不全、ネフローゼ症候群、特発性浮腫、呼吸器疾患などを合併している場合にも、これら 2 症状は出現する。そのため、甲状腺機能に関わらず下腿浮腫や胸水を合併していたり、軽度の甲状腺中毒症でこれら 2 症状が顕在化し偽陽性が増える可能性がある。下腿浮腫単独例と胸水単独例について重症度との相関を調べるため、各々の NYHA・Killip 分類の分布をロジスティック回帰分析により検証した。結果を図 1 1、1 2 に示した。下腿浮腫に関しては、NYHA 分類・Killip 分類ともに軽症において有意に多い傾向にあった(各々 $p=0.003$, $p<0.0001$)。胸水に関しては、NYHA 分類では有意差が無く ($p=0.7416$)、Killip 分類では有意に軽症が多かった ($P=0.0202$)。これらのことから、この 2 項目を診断基準に入れることで偽陽性が増える可能性が高いことが明らかであり、診断基準からは除外するのが妥当と考えられる。

⑤ 予後および重症度からみた NYHA/Killip/心不全症状について

予後および重症度に対する規定因子について、NYHA 分類・Killip 分類・心不全各症状に関してステップワイズ回帰分析を用いて検証した。各症例を NYHA 4 度以上・未満、

表 8

ステップワイズ法
応答:
死亡

【NYHA分類の死亡に対するステップワイズ回帰解析】

現在の推定値
(-)対数尤度 R2乗
71.94936 0.0383

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	NYHA3-4	追加	3.484536	0.0619	0.0233	2
2	脈130以上	追加	2.283591	0.1342	0.0383	3

表 9

ステップワイズ法
応答:
重症度

【NYHA分類の重症度に対するステップワイズ回帰解析】

現在の推定値
(-)対数尤度 R2乗
127.00631 0.0649

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	中枢神経症状	追加	9.091104	0.0017	0.0364	2
2	NYHA2-3	追加	8.005209	0.0136	0.0589	3
3	NYHA1-2	追加	2.653638	0.0912	0.0894	4
4	脈130以上	追加	1.807738	0.1788	0.0760	5
5	NYHA1-2	削除	3.028414	0.0816	0.0249	4

NYHA 3 度以上・未満、NYHA 2 度以上・未満で分類し、他の診断基準症状 4 項目も併せ何れの分類が予後予測のために有意かを、ステップワイズ回帰分析を用いて検証した。結果を表 8 に示す。有意な変数は、「脈拍 130 以上」の項目と「NYHA 4 度以上・未満」の 2 項目で、寄与率は 3.83%と低かった。重症度予測のための有意変数は、「中枢神経症状」「NYHA 3 度以上・未満」「脈拍 130 以上」の 3 項目で寄与率は 6.49%であった(表 9)。Killip 分類に関しては、予後予測の有意変数となる基準は認められず、重症度予測のための有意変数として「中枢神経症状」「Killip III 度以上・未満」の 2 項目が認められたが、その寄与率は 7.99%であった。予後予測に対する有意変数として、「湿性ラ音」「脈拍 130 以上」「下腿浮腫」の 3 項目が、重症度予測に対する有意変数として「中枢神経症状」「心原性ショック」「肺水腫」「胸水」「下腿浮腫」の 5 項目が認められた。しかし、「下腿浮腫」「胸水」は多種の基礎疾患合併

によっても引き起こされ、その基礎疾患により重症化や予後不良となる可能性があるため、甲状腺クリーゼの診断基準としての規定因子と同等に扱うべきではないと考える。また、これら心不全各症状の予後予測、重症度予測に対する寄与率は、7.20%、10.33%であり、前述のNYHA分類・Killip分類に関しての予後予測、重症度予測に対する寄与率も低いことから、予後および重症度に対する規定因子を診断基準に対する規定因子と同等に扱わないこととした。今後の更なる症例集積により重症化あるいは死亡例が増えることで、その病態の詳細が明らかになるとともに診断基準への寄与に関わる可能性もあると考えられる。

D. 考察

全身の臓器の中でも、心臓・循環動態は、甲状腺ホルモンの影響を最も受けやすいシステムの一つである。甲状腺中毒症が重症化するにつれ、Merseburgの3徴として知られる「頻脈」が表れ、「心不全」という形で予後に影響する。甲状腺クリーゼの診断基準項目にも「頻脈」「心不全」の2項目が取り入れられた。しかし、各々の症候にも軽症から重症まで程度の違いがあり、甲状腺中毒症の合併症として多様な表現型を呈することから、どの程度の重症度から甲状腺クリーゼとして扱うかが問題となる。甲状腺クリーゼは、その定義にもあるように「生命の危機に直面した緊急治療を要する病態」であり、当然「頻脈」「心不全」についても重症程度の合併が想定される。また診断基準の妥当性を考える際には、感度・特異度が高い基準項目によって規定されなければならない。以下に、各項目についての解析結果をもとにした考察を述べる。

「頻脈」は重要な甲状腺中毒症の症状の一つで、一般に「頻脈」の定義は「100回/分以上」とされている²⁾。しかし、甲状腺クリーゼにこの定義を当てはめると2つの問題点が生じる。1つ目は、心房細動を伴う非クリーゼの甲状腺中毒症がクリーゼとして扱われる可能性があることと、2つ目は軽症の甲状腺中毒症がクリーゼとして扱われる可能性である。甲状腺中毒症には心房細動の合併が多く、それに伴い脈拍数の増加もみられる。以前に基準検討委員会において、心房細動を伴う非クリーゼのバセドウ病自験例46例に関する脈拍数の分布を解析した。その結果、「100回/分以上」は73.9%と高頻度に「頻脈」を認め、「130回/分以上」では28.4%と頻度は低下する。つまり「100回/分以上」を甲状腺クリーゼの診断基準にした場合、このような偽陽性症例が多数生じる可能性がある。実際に今回の全国疫学調査で集積された症例の「頻脈」についてROC解析を行うと、「100回/分以上」では感度は95.63%になるものの、特異度は僅かに10.91%という結果であった。感度・特異度の最も良い組み合わせとなる「129回/分以上」に準ずる値で「130回/分以上」は、感度75.51%、特異度76.36%を示し、またステップワイズ回帰分析においても、他の基準症状と併せ有意変数として診断基準項目の脈拍数は「130回/分以上」が最も適切であると考えられた。

甲状腺クリーゼにおける「心不全」は、総循環血液量増加や左室拡張期弛緩速度の上昇による右心不全と、全身血管抵抗減弱、左室収縮力低下、1回拍出量増加、心拍数増加および心房細動合併による左心不全から

なり、さまざまな因子の影響により多様な病態と程度の心不全状態を示す³⁾。NYHA 分類・Killip 分類の ROC 解析でも示されたように、NYHA 4 度では特異度 96%に対し NYHA3 度では特異度 60%、Killip III 度では特異度 84%に対し Killip II 度では特異度 20%と、軽症心不全を甲状腺クリーゼの診断基準に含めると特異度は著明に低下し偽陽性症例を増やす結果になる。感度・特異度の最も良い組み合わせとして、重症心不全の程度は「NYHA 4 度以上」、または「Killip III 度以上」にすることで、重症甲状腺毒症を除外することができ甲状腺クリーゼの診断特異度を上げることが出来ると考えられた。ステップワイズ回帰分析においても、他の基準症状と併せての有意変数は「NYHA 4 度以上」、または「Killip III 度以上」が診断基準として当てはめる重症心不全として最適と示された。心不全の身体的所見としてどのような所見が診断に適切かを検討するため、「全国疫学調査」では 5 項目を記載依頼した。「下腿浮腫」「胸水」は軽症心不全や心不全以外の疾患でも出現しやすく、「下腿浮腫」は肝性（肝硬変等）、腎性（腎不全・腎炎・ネフローゼ症候群等）、内分泌性、栄養障害性や特発性など、「胸水」もまた肝性、腎性、栄養障害性などに加え肺炎を含む肺疾患で出現しやすい²⁾。これに比較し、「肺野 50 % 以上の湿性ラ音」「肺水腫」「心原性ショック」は重症心不全での出現が主であることから、診断基準でもこの 3 項目を注記した。今回の解析により、「下腿浮腫」「胸水」の有無で甲状腺クリーゼの診断に影響することはなく、「肺野 50 % 以上の湿性ラ音」「肺水腫」「心原性ショックが

ロジスティック回帰分析およびステップワイズ回帰分析によって、統計学的にも診断に有用であることが示された。

E. 結論

甲状腺クリーゼの診断基準第 1 版は、既報及び自験例を基に作成された。本研究では、全国疫学調査によって集積された症例を分析し、診断基準の妥当性を循環器症状の 2 項目、「頻脈」「心不全症状」に関して検討した。「頻脈」は「130 回/分以上」であることの妥当性が示され、特に 150 回/分以上では重症化する傾向が明らかとなった。「心不全症状」は特に重症心不全の指標として、「NYHA 4 度以上」「Killip III 度以上」または「肺水腫」「肺野 50 % 以上の湿性ラ音」「心原性ショック」のいずれかの症状を認めることが、甲状腺クリーゼの診断基準として適切であることが示された。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。

参考文献

- 1) 急性心不全治療ガイドライン（2006 年版）：
日本循環器学会，日本胸部外科学会，日本心臓血管外科学会，日本心臓病学会，日本心不全学会
- 2) 新臨床内科学改訂第 8 版：高久史磨、尾形悦郎医学書院
- 3) Woeber K. Thyrotoxicosis and the heart. N Engl J Med. 327(2), 94-98, 1992.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

① Enoki C, Otani H, Okada T, Hattori R, Imamura H: Enhanced mesenchymal cell engraftment by IGF-1 improves left ventricular function in rats undergoing myocardial infarction. Int J Cardiol. 138: 9-18, 2010.

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）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

甲状腺クリーゼにおける重症度と予後規定因子の解析

脇野 修 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 講師
磯崎 収 東京女子医科大学内分泌内科 准教授
手良向 聡 京都大学医学部附属病院探索医療センター 准教授

研究要旨 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。

A. 研究目的

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る。甲状腺ホルモンの過剰に伴う心臓、神経、消化管、血液組織などに急性の障害を引き起こす。したがって、甲状腺クリーゼ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。本研究の目的は全国で集計された甲状腺クリーゼ症例について横断的な解析を行いその予後不良因子について検討することである。

B. 研究方法

甲状腺クリーゼ2次調査データセットの過去5年間のものに限った甲状腺クリーゼ確実例および疑い例に関し、既往歴、家族歴、臨床症状、生化学データ等の様々な因子の中から、重症度、予後に影響を及ぼす因子の同定を試みた。予後については、死亡、生存者に関する後遺症の有無を目的変数とした。初診時の重症度については、入院転帰（ICU、HCU入院と一般床の入院）、さら

に死亡率と相関することが確立している指数としてSOFA指数、APACHE指数を各症例で算出し、目的変数とした。いくつかの因子については解析に当たって以下のような前処理を行った。

1. JCSは0を0、1-3を1-3、10-30を4-6、100-300を7-9として順序尺度に変換した。
2. GCSは合計点を順序尺度として解析した。その際いくつかの症例で0点の記載があったが、最低が3点なので欠損値とした。
3. 検尿データは定性と定量が混在していたので、定量を削除した。定性は一、±、+を名義尺度として扱った。
4. 明らかに医学的に無意味な因子すなわち生年月日の西暦、月、日や採血日の月、日などは説明変数から始めから除外した。

解析する因子が多い場合は、まず目的変数との相関を単変量ロジスティック回帰分析または重回帰分析で検討し、有意な相関が得られた因子を抽出した。次に、多変量解析（ロジスティック回

帰分析または重回帰分析)を用いて変数選択(ステップワイズ法)を行い、最終的に有意な因子を求めた。多変量解析に組み入れた因子は以下の基準で選択した。

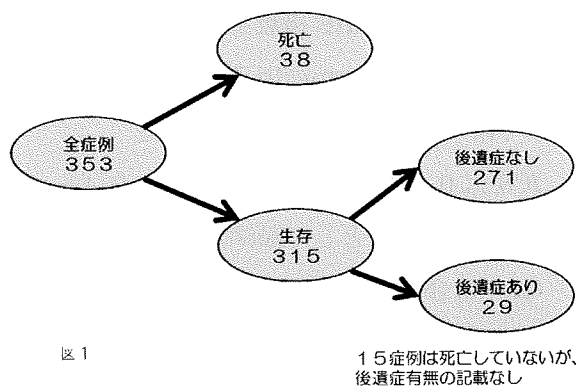
1. 欠損値の割合が 20%未満
2. 単変量解析で $p < 0.0001$
3. 高い相関の認められる因子同士では p 値の低いもの

C. 研究結果

1. 死亡に関連する因子

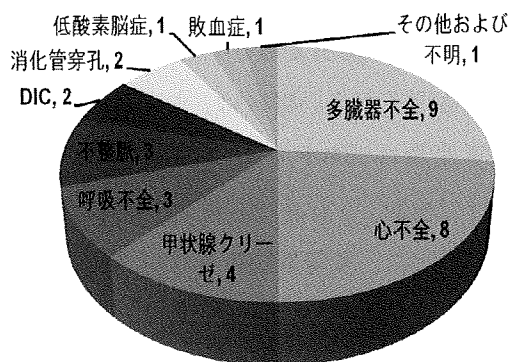
患者の最終転帰は図1のようであった。すなわち全 353 症例中で死亡は 38 名、生存は 315 例。生存者のうち 271 名は後遺症はなかったが、29 名は何らかの後遺症を残した。

図1 症例背景
—最終転帰—



死亡症例の直接原因は心不全、多臓器不全が半数を占めていた。(図2)

図2 直接死因の内訳



ロジスティック回帰分析にて死亡と有意な相関の得られた因子は表1のようであった。これらの因子の中からいくつかの因子を抽出して用いてステップワイズ法による多変量解析を行った。変数選択の基準は $p < 0.05$ とした。その結果、合併症の有無(ショック、横紋筋融解症、DIC、多臓器不全のいずれか)、GCS、総コレステロール値、血清クレアチニン値、脈拍数が単変量解析で死亡に関する予後規定因子として採択されたが、多変量解析で有意なものは合併症の有無だけであった(表2)。そこで、その他の合併症を各因子(ショック、横紋筋融解症、DIC、多臓器不全のいずれか)に分けて解析すると、ショック、DIC、多臓器不全が独立した予後規定因子として採択された(表3)。なおこれら合併症の出現頻度は図3のようである。これは 125 例で全症例の 35.4%であり、中でもショックは 53 症例で合併していた。

表1、相関の認められた因子

項目	オッズ比(95%信頼区間) (死亡する比率) (1 単位上昇当たりのオッズ比)	p 値 (Wald 検定)	N 総数 353
収縮期血圧	0.982 (0.969, 1.018)	0.0044	342
甲状腺腫の有無(あり)	0.390	0.0443	339
眼症の有無	2.440	0.0267	313
脈拍の整・不整(不整あり)	2.642	0.0125	311
× 心房細動の有無(あり)	4.348	0.0016	265
GCS	0.863	0.0016	240
× Killip 分類	5.857	0.0338	106
× その他の合併症の有無	27.02	<0.0001	345
ショック(あり)	13.11	<0.0001	345

横紋筋融解症 (あり)	11.87	0.0007	345
DIC (あり)	12.44	<0.0001	345
多臓器不全 (あり)	29.78	<0.0001	345
× 尿糖 (3+/-)	2.388	0.0326	261
× 尿潜血 (3+/-)	3.466	0.027	267
Alb	0.453 (0.251, 0.812)	0.0078	302
TB	1.143 (1.038, 1.273)	0.0091	330
× AST	1.001 (1.000, 1.001)	0.0182	345
ALT	1.002 (1.000, 1.003)	0.0119	347
LDH	1.000 (1.000, 1.001)	0.0061	334
× BUN	1.019 (1.006, 1.034)	0.0050	346
Creatinine	2.535 (1.391, 4.763)	0.0025	343
Ca	1.031 (1.002, 1.070)	0.0400	280
Total cholesterol	0.976 (0.960, 0.991)	0.0023	269
× LDL-C	0.954 (0.910, 0.990)	0.0263	110
× 動脈血液 pH	0.097 (0.010, 0.973)	0.0418	206
× HCO ³⁻	0.931 (0.876, 0.988)	0.0199	196
Base Excess	0.939 (0.898, 0.982)	0.0058	200
脈拍数	1.019 (1.008, 1.030)	0.0005	310
心不全症候の有無 (あり)	2.086	0.0426	321

(×はステップワイズ解析の際不採用の因子)

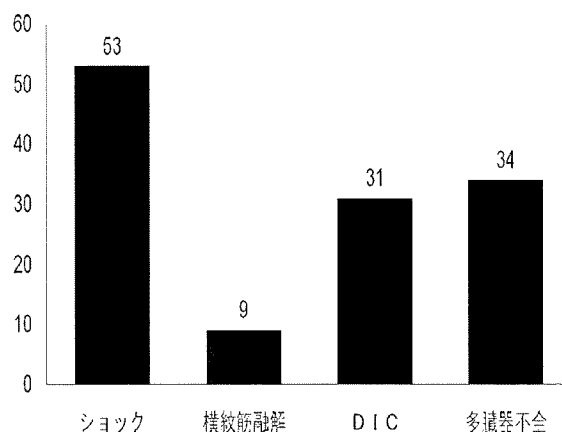
表 2、死亡規定因子 (合併症をまとめた)

	オッズ比 (95%信頼区間) (死亡する比率)	p 値 Wald 検定
合併症の有無 (あり)	18.69	<0.0001*
GCS	0.990(0.854, 1.16)	0.900
Creatinine	3.94(0.732, 20.6)	0.100
T-Cholesterol	0.991(0.969, 1.01)	0.421
脈拍数	1.00(0.983, 1.02)	0.908

表 3、死亡規定因子 (合併症を独立して扱った)

	オッズ比 (95%信頼区間) (死亡する比率)	p 値 Wald 検定
ショック (あり)	3.901	0.0055*
D I C (あり)	3.914	0.0123*
多臓器不全 (あり)	9.853	<0.0001*

図 3



2. 後遺症発症に関連する因子

後遺症発症に寄与する因子について解析した。まず後遺症の内訳は図 4 のようで中枢性、末梢性の神経障害が多く占めていた (図 4)。後遺症発現に寄与した因子を検討した。まずロジスティック回帰分析での検討では表 4 に挙げられるような因子が後遺症の発現との相関を認めた。

図 4

甲状腺クリーゼ生存者における後遺症の内訳

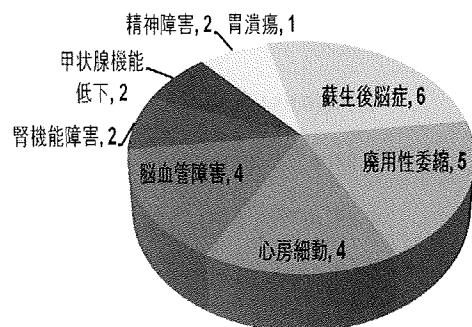


表 4、後遺症発現に相関する因子

項目	オッズ比 (95% 信頼区間) (後遺症発現する比率) (1 単位上昇当たりのオッズ比)	p 値 (Wald 検定)	N Total =315
GCS	0.825 (0.737, 0.925)	0.0008	207
その他の合併症	4.52	0.0002	295
ショック	3.54	0.0096	295
横紋筋融解	20.5	0.0151	276
TP	0.570 (0.342, 0.937)	0.0282	301
BUN	1.02 (1.00, 1.04)	0.0267	294
PaO ₂	1.01 (1.00, 1.01)	0.0270	169
脈拍数	1.01 (1.00, 1.02)	0.0421	264

これらの因子をすべて用いてステップワイズ法による多変量解析を行った。その結果多変量解析

では表 5 に挙げられる 2 つの因子が独立した規定因子として採択された ($p < 0.1$)。すなわち後遺症には GCS、腎機能障害が影響を与える可能性が考えられた。

表 5、後遺症発現に寄与する因子

項目	オッズ比 (95% 信頼区間) (生存する比率) (1 単位上昇し発現するオッズ比)	p 値 (Wald 検定)	N Total =367
GCS	0.846 (0.751, 0.958)	0.0062*	207
横紋筋融解	7.24	0.172	276
BUN	1.01 (1.00, 1.04)	0.0834*	294

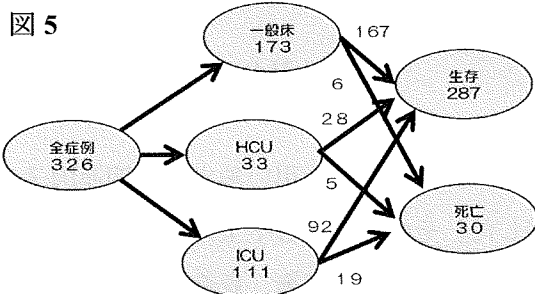
3. 初診時の重症度を踏まえた予後規定因子

死亡規定因子の解析における問題点がここで指摘される。すなわち死亡規定因子の解析ではデータに治療介入の修飾がかかっている。すなわち無治療では重篤な死亡危険因子であるにもかかわらず、今回治療されてしまい死亡に至らなくなった因子は死亡規定因子として同定されない可能性がある。甲状腺クリーゼは全症例何らかの治療介入がなされているので、この限界の克服は困難である。したがって、無治療の患者の重症度を規定する因子を同定する必要がある。すなわち初診時の重症度の指標、できれば死亡との相関が認められる確立した指標から重要因子を同定する必要がある。その因子として入院病棟、APACHE スコア、SOFA スコアを用い、それらのスコアに相関が認められる因子を検索することとした。

まず、入院病棟の分布について検討した。図 5 のように初診診断医が重症と判定したものは ICU、HCU に入院となる一方、重症と考えなければ一般床に入院させる。実際一般症入院患者はほ

とんどが生存するが、死亡症例の多くは ICU 入院患者である。したがって初診時の振り分けは予後に相関すると考えられる。

入院病棟の分布



また APACHE スコアは 1981 年に提唱された ICU 入室患者の重症度評価の指標である。呼吸、循環、血液検査値、GCS の 12 指標および年齢、慢性疾患のスコアを加え算定し、予測死亡率が算定される。SOFA スコアも同様であり、重要臓器の障害度を数値化した指数で、スコアが 5 を超えると死亡率は 20%と言われている。

これら 3 つの指標と死亡との相関を検討した。表 6 に示されるように、3 つの指標とも死亡との相関が強いことが明らかとなった。したがってこれらのスコアを規定する因子は初診時の重症度を表す指標として重要と考えられた。

表 6、3 つの指数の死亡との相関 (ロジスティック回帰分析)

項目	オッズ比 (95%信頼区間) (死亡確率)	p 値 (Wald 検定)	N Total=353
入院病棟 (一般床 vs. HCU or ICU)	5.57	0.0003*	317
APACHE II スコア	1.10 (1.05, 1.15)	0.0001*	353
SOFA スコア	1.33 (1.20, 1.50)	<0.0001*	353

4. 入院病床に影響を及ぼす因子の解析

まず入院病棟に影響を及ぼす因子を検討した。表 7 のように様々な因子が入院病棟と相関していた。

表 7、入院病床と相関を示す因子

○はステップワイズ法によるロジスティック回帰分析に採択した因子

	項目	オッズ比 (95%信頼区間) (ICU、HCU 入院する比率)	p 値 (Wald 検定)	N Total=326
	心拍数	1.018 (1.006, 1.033)	0.0080	84
○	脈拍数	1.016 (1.008, 1.024)	<0.0001	277
	脈不整の有無	2.039	0.0035	280
○	心房細動の有無	2.831	0.0002	246
○	心不全症状の有無	2.355	<0.0001	312
	Killip 分類 (1 対 4)	12.22	0.0010	97
	心エコー上 LVEF	0.977 (0.959, 0.994)	0.0104	172
	その他の合併症	5.11	<0.0001	309
○	ショック	6.98	<0.0001	309
○	DIC	8.66	<0.0001	309
○	多臓器不全	12.70	<0.0001	310

○	WBC	1.0000 (1.0000, 1.0000)	0.0279	316
○	血小板数	0.974 (0.949, 0.995)	0.0363	312
	尿蛋白 (対 3+)	4.5	0.0046	233
	尿潜血 (対 3+)	5.541	<0.0001	246
	動脈血液ガス pH	0.00599 (0.000295, 0.0793)	0.0003	186
○	PaO ₂	0.943 (0.897, 0.989)	0.0006	186
	HCO ³⁻	1.060 (1.011, 1.115)	0.0196	177
○	BE	0.936 (0.894, 0.974)	0.0023	182
○	GCS	0.819 (0.748, 0.888)	<0.0001	227
	中枢神経症状の有無	1.716	0.0365	310
○	TP	0.164 (0.038, 0.672)	0.0132	294
	Alb	0.342 (0.209, 0.539)	<0.0001	271
○	TB	1.133 (1.023, 1.293)	0.0354	299
	AST	1.001 (1.001, 1.004)	0.0294	309
○	ALT	1.0029 (1.001, 1.006)	0.0194	311
	LDH	1.0023 (1.001, 1.004)	0.0029	302
○	CPK	1.001 (1.000, 1.002)	0.0085	282
○	BUN	1.023 (1.008, 1.042)	0.0051	312
	Creatinine	2.545 (1.356, 5.284)	0.0071	310
	K	1.392	0.0319	314

		(1.034, 1.898)		
○	TC	0.978 (0.969, 0.987)	<0.0001	248
	TG	0.988 (0.979, 0.997)	0.0146	210
	D-dimer	1.115 (1.029, 1.264)	0.0383	88

次にステップワイズ法を用い独立した関連因子を同定した。その結果、心不全の有無、血小板数、呼吸状態、酸塩基平衡、意識状態、栄養状態などが初診時の入院病棟で示される初期重症度を規定していると考えられたが、有意な危険因子は意識状態と総コレステロール値であった(表 8)。

項目	オッズ比 (95%信頼区間) (ICU、HCU に入院する比率) (1 単位上昇し発現するオッズ比)	p 値 (Wald 検定)
心不全徴候の有無	1.866	0.208
血小板数	0.973	0.3245
PaO ₂	1.008	0.0709
BE	0.942	0.0524
GCS	0.857	0.0242*
Total Cholesterol	0.973	0.0005*

表 8、入院病床に影響を及ぼす因子の同定

4. APACHE スコアに影響を及ぼす因子の解析

APACHE スコアに関しても相関する因子を検討したところ、表 9 のような多くの因子が選択された。このうちいくつかの因子を選択し重回帰分析を施行した。結果は表 10 のようであった。

表 9、APACHE スコアと相関するパラメーター

○はステップワイズ解析に用いた因子

選択	項目	パラメータ推定値	p 値	N Total =353
○	年齢	0.119	<0.0001	353
○	甲状腺疾患の家族歴	1.190	0.0179	320
○	甲状腺疾患の既往歴	0.774	0.0269	347
	バセドウ病を基礎	-1.393	0.0287	340
○	身長	-0.126	0.0029	278
	呼吸数	0.0616	0.0114	170
○	甲状腺腫	2.507	<0.0001	339
○	脈不整	0.913	0.0134	311
	心房細動	1.0363	0.0082	265
○	GCS	-1.401	<0.0001	240
	NYHA (4 対 3)	4.204	0.0046	124
○	Killip (4 対 3)	7.024	0.0013	106
	Forrester (3 対 2)	7.970	0.0138	42
	その他の合併症	2.313	<0.0001	345
○	ショック	2.871	<0.0001	345
	横紋筋融解症	2.154	0.0490	345
○	DIC	2.307	0.0001	345
○	多臓器不全	2.132	0.0002	345
	尿糖	-2.849 (-)	0.0138	268

○	尿蛋白	-4.658(-)	<0.0001	260
	尿潜血	-1.437 (-)	<0.0001	274
○	WBC	0.000103	0.0118	363
○	ft3	-0.0838	0.0047	337
	TGAb	0.00365	0.0380	164
	TP	-0.962	0.0257	327
○	Alb	-2.599	<0.0001	302
○	AST	0.00166	0.0288	345
	ALT	0.00382	0.0423	347
	LDH	0.00105	0.0191	334
	CPK	0.00050	0.0112	312
	BUN	0.0995	<0.0001	346
○	creatinine	4.651	<0.0001	343
	総コレステロール	-0.0323	0.0074	269
○	Glucose	0.00867	0.0062	309
	動脈血 pH	-16.64	<0.0001	206
○	PaO ₂	0.0130	0.0319	205
○	PaCO ₂	0.0710	0.0350	204
	HCO ³⁻	-0.184	0.0116	195
○	BE	-0.283	<0.0001	199
	LVEF	-0.0587	0.0317	184
	中枢神経症状	1.456	0.0001	343
○	脈拍数	0.0620	<0.0001	309
○	心不全症状	1.174	0.0007	348
	消化器症状	0.7932	0.0327	346

表 10、APACHE スコアで決まる初診時重症度に影響を及ぼす因子の同定

	パラメータ推定値	標準誤差	F 値	p 値
年齢	0.0850	0.023	13.69	0.0003*
甲状腺疾患の家族歴	0.894	0.501	3.190	0.0773
甲状腺疾患の既往歴	0.336	0.356	0.888	0.349
GCS	-1.091	0.0880	153.7	<0.0001*
DIC の有無	0.232	0.616	0.142	0.7074
Alb	-1.451	0.670	4.686	0.0329*
Creatinine	2.073	0.978	4.498	0.0366*
PaCO ₂	0.0570	0.0373	26.69	0.1305
BE	-0.172	0.0515	4.498	0.0011*
脈拍数	0.0223	0.0116	3.733	0.0564

以上より APACHE スコアの上昇（重症化）に有意に寄与する因子として、GCS の低下、年齢の上昇、Creatinine の上昇、血清 Alb の低下、BE の低下が同定された。

4. SOFA スコアに影響を及ぼす因子の解析

SOFA スコアについても影響を及ぼす因子を検討した。まず SOFA スコアと有意な相関を認める因子を単回帰分析で抽出した。その結果、表 11 のように多くの因子が選択された。

表 11、SOFA スコアと相関する因子

○はステップワイズ解析に用いた因子

選択	項目	パラメータ推定値	p 値	N Total =353
○	年齢	0.0272	0.0022	353
○	甲状腺疾患の家族歴	-0.440	0.0281	320
○	収縮期血圧	-0.0124	0.0082	342
○	甲状腺腫	0.780	0.0016	339
○	眼症	0.303	0.0408	313
×	心拍数	0.0208	0.0016	90
○	脈不整	0.754	<0.0001	311
×	心房細動	0.954	0.0082	265
○	GCS	-0.498	<0.0001	240
×	NYHA	1.276	0.016	124
×	Killip	3.288	<0.0001	106
×	Forrester	1.316	0.0037	42
○	その他の合併症	1.299	<0.0001	345
○	ショック	1.781	<0.0001	345
○	横紋筋融解症	1.757	0.0002	345
○	DIC	1.644	<0.0001	345
○	多臓器不全	1.740	<0.0001	345
○	尿蛋白 (-)	-1.759	<0.0001	254
×	尿潜血 (3+)	1.343	0.0002	267

○	WBC	3.78X10 ⁻⁵	0.0321	351
○	Plt	-0.0311	0.0009	346
○	Alb	-1.385	<0.0001	302
○	TB	0.445	<0.0001	330
×	DB	0.426	<0.0001	110
×	AST	0.00139	<0.0001	357
○	ALT	0.00345	<0.0001	347
○	LDH	0.000671	0.0006	334
○	CPK	0.000185	0.0315	312
×	γ GTP	0.00917	0.0040	285
×	BUN	0.0306	<0.0001	346
○	Creatinine	1.723	<0.0001	342
○	総コレステロール	-0.0305	<0.0001	269
○	TG	-0.0186	0.0032	226
×	Fibrinogen	-0.00293	0.0413	186
○	動脈血 pH	-3.547	0.0055	206
×	FiO ₂	0.0398	<0.0001	48
○	PaCO ₂	0.0440	0.0019	204
○	BE	-0.0668	0.0053	200
×	LVEF	-0.0383	0.0006	184
○	中枢神経症状	0.479	0.0028	343
○	脈拍数	0.0165	0.0006	310
○	心不全症状	0.889	<0.0001	348

次にステップワイズ法を用いた重回帰分析により表 12 に挙げられる SOFA スコアに寄与する因子を同定した。

表 12、SOFA スコアで決まる初診時重症度に影響を及ぼす因子の同定

	パラメータ推定値	標準誤差	F 値	p 値
甲状腺疾患の家族歴	0.0397	0.214	0.0345	0.8532
収縮期血圧	0.000729	0.00487	0.0225	0.8812
眼症	0.836	0.154	29.5	<0.0001*
脈の不整	0.120	0.192	0.388	0.5351
GCS	-0.339	0.0414	66.9	<0.0001*
ショック	0.936	0.225	17.3	<0.0001*
横紋筋融解症	0.656	0.409	25.79	0.112
Alb	-1.09	0.296	13.6	0.0004*
TB	0.419	0.0876	22.9	<0.0001*
PaCO ₂	0.0430	0.0152	8.02	0.0059*
脈拍数	-0.00608	0.00455	1.78	0.186
心不全症状	0.444	0.174	6.46	0.0130*

以上より SOFA スコアの上昇（重症化）に関連する因子として、眼症の存在、GCS の低下、ショックの存在、血清 Alb の低下、TB の上昇、PaCO₂ の上昇、心不全症状の存在が独立した因子として同定された。

D. 考察

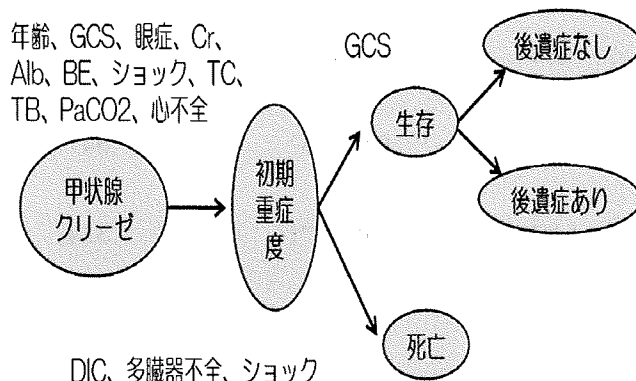
本研究では 353 名の甲状腺クリーゼ患者の予後を規定する因子を同定した。これまでの結果をまとめると、初診時の年齢、GCS、眼症の存在、Cr、Alb、BE、ショックの存在、TC、TB、PaCO₂、心不全の存在が重症度を規定しているが、死亡には DIC、多臓器不全、ショックといった合併症の存在が強く関与していることが明らかとなった。生存者においては GCS の低下が後遺症の存在に関与することが明らかとなった。この関連をまとめると図 6 のようである。

本研究は横断研究であること、治療の影響が転帰に反映されていることなどにより完全に正確な検討とはいえない点がある。たとえば死亡の危険因子に循環器症状が抽出されなかった。これらは、おそらく無治療であれば致死的な因子であると思われるが、昇圧薬、強心薬等の初期治療に反応して改善され、死亡に影響を与えることができなかった可能性が指摘される。無治療の甲状腺クリーゼは現実上あり得ないので、これはデータ解析上の限界と思われる。逆にいえば循環器系の症状単独は治療に反応しやすく従来治療で対応可能であると言える。その一方でショック、DIC、多臓器不全は原因が甲状腺クリーゼでもなくとも予後不良の病態であるからある程度理解可能なデータである。これらは今回の検討においても十分治療されなかったため、予後不良因子として抽出されたと考えられた。今後これらの病態の合併への注意の喚起と、積極的な治療が必要と思われる。

今回の検討では後遺症の有無についても、その関連因子を明らかとした。甲状腺クリーゼの新たな診断基準では中枢神経症状の重要性を指摘している。治療上も甲状腺クリーゼの後遺症に神経合併症が多いことを考えると経過中その変動に注意すべきと考えられる。この中枢神経症状が甲

状腺ホルモンそのものによるのか、ショック、低酸素によるものか発症機序は明らかでない点が多い。今後のこの面の基礎的な検討も必要ではないかと思われる。

図 6、甲状腺クリーゼの予後とその規定因子



今回、予後の目的変数として死亡のみならず、初期の重症度を評価する指数も用いて検討した。これは先述のように、死亡、生存だけでは治療されてしまった致死性因子を抽出できない可能性があるためである。その結果、いくつかの生化学マーカーおよび臨床症状が初診の重症度に影響を与えることが明らかとなった。その一方でこの検討では APACHE スコア、SOFA スコアの因子が強く影響を及ぼし、その他の因子が検出されない可能性もありうると考えられた。また入院病床転帰は主治医の主観が強く影響を及ぼす可能性が考えられた。しかしクリーゼ診断のコンポーネントがそれぞれ含まれており、医学的には妥当な結果であると思われる。

E. 結論

甲状腺クリーゼにおいて初診時のショック、多臓器不全、DIC は予後不良を示唆する因子であり、注意すべきと考えた。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る。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

①Akamizu 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）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧