# III.分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
ホルモン受容機構異常に関する調査研究
分担研究報告書
甲状腺クリーゼの診療ガイドライン作成

研究分担者　　赤水尚史　　和歌山県立医科大学内科学第一講座　教授

研究要旨：甲状腺クリーゼは予後不良な疾患であり的確な早期診断と緊急治療を要する。従来の教科書的な治療法は理論的根拠に乏しく、また実際の治療内容と乖離が生じていることから本症の予後改善のためには新しい診療ガイドラインの作成が必要と考えられた。全国疫学調査の解析結果および文献を基に検討し、より具体的で実地診療においてすぐに活用できる診断と治療を包括しアルゴリズム化した診療ガイドラインを作定した。本ガイドラインによって早期かつ的確な診断・治療が可能となり、本邦における甲状腺クリーゼの予後が改善されることが望まれる。今後は本ガイドラインを基に多施設共同で前向きに予後調査を行い、さらにエビデンスを集積する予定である。

A．研究目的

甲状腺クリーゼは放置すれば生命の危機に瀕するような切迫した状況下にあり、早期診断と緊急治療が必要とされる。本研究班が行った全国疫学調査の解析から国際的に最高の医療水準を有する日本においても本症の死亡率は 10%を越えており、また、治療の実態が教科書的な治療法と必ずしも一致していない場合があることが認められた。このような状況を鑑み、本症の予後改善のためには臨床現場ですぐに活用できるようなわかりやすい診療ガイドラインの確立が必須と考えられた。

診断に関しては、すでに『甲状腺クリーゼの診断基準（第 2 版）』を作成し学会ホームページ等で公表した。次のステップとして診断と治療を包括した診療ガイドラインを作成することを目的とした。

B．研究方法

日本内分泌学会（企画部会における臨床重要課題）および日本甲状腺学会（臨床重要課題）との共同で行う。全国疫学調査の解析結果および海外を含む最新の知見をもとにして、研究協力者と議論を重ねることにより以下のような基本方針に沿って甲状腺クリーゼ診療ガイドラインを作成することとした。

①診断と治療を包括
②疾患の緊急性と多様性を考慮してアルゴリズム化
③重症度や病態の視点を導入
④実地診療に役立つような詳細で具体的な内容
⑤全国疫学調査や文献例などのエビデンスを包含
⑥諸外国の診療内容を参考に国際化
⑦最新の医療技術や医薬品の導入も考慮

また、本ガイドラインでは、米国内科医師会が作成したガイドライン・グレーディング・システム を用いて、推奨の強さとエビデンスの質を評価した。

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

C．研究結果
2 つの章からなる診療ガイドラインを作成した。第 1 章には本研究の端緒となった「診断基準と全国疫学調査」について記載した。次いで、第 2 章が本ガイドラインの核であり、甲状腺中毒症、全身症状、各臓器症状、合併症に対する具体的な治療法を詳細に記載した。Intensive care unit (ICU)入室基準や予後評価も記載し、診療全体のアルゴリズムとしてまとめた。最後には本診療ガイドラインの是非を検証すべく前向き調査に関する案を提示した。全国疫学調査にて得られた 356 例の historical control を対照に加えた多施設前向きレジストリー研究を実施予定であり、疫学班の協力を得て準備中である。また、本ガイドラインについては日本内分泌学会、日本甲状腺学会、欧州甲状腺学会の承認を得た。

第 1 章甲状腺クリーゼの全国疫学調査と診断基準の策定

第 2 章甲状腺クリーゼ診療ガイドライン
1）甲状腺クリーゼ診療ガイドライン作成の背景
2）甲状腺クリーゼの診断と治療ガイドライン
a）甲状腺クリーゼ診断の実際
b）甲状腺クリーゼの抗甲状腺薬，無機ヨウ素，副腎皮質ステロイド薬，解熱剤による治療
c）甲状腺クリーゼの血漿交換による治療
d）甲状腺クリーゼにおける中枢神経症状の治療
e）甲状腺クリーゼにおける頻脈と心房細動の治療
f）甲状腺クリーゼにおける急性うっ血性心不全の治療
g）甲状腺クリーゼにおける消化器症状と肝機能障害の治療
h）甲状腺クリーゼの集中治療室入室基準と合併症の治療
i）甲状腺クリーゼの予後予測
j）甲状腺クリーゼ発症の予防と根治的治療の役割
k）甲状腺クリーゼ診療アルゴリズム
l）諸外国における甲状腺クリーゼの診断と治療
m）甲状腺クリーゼ治療における臨床試験の今後の展望

D．考察
本ガイドラインでは、迅速に診療にあたれるように診断と治療を包括してアルゴリズム化を行い、従来の治療法の記載では欠けていた重症度や病態の視点を取り入れ、より具体的な治療内容についても記載した。海外を含む関連学会の承認を得ており、ステートメント一覧や図表を中心とした日常診療の現場で迅速に活用できるクイックリファレンスとして簡易版も作成する予定である。
今後、多施設前向きレジストリー研究により診療ガイドラインの有効性を評価し、その解析結果および作成時点以降に報告された研究論文を検討し、診療ガイドラインを最新かつ最適な状態に改訂する予定で

ある。

E．結論

甲状腺クリーゼの診療ガイドラインを作成した。本ガイドラインが甲状腺クリーゼ診療に利用され、迅速かつ的確な診断・治療により本症の予後改善に寄与することが期待される。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表


1) Wakasaki H, Matsumoto M, Tamaki S, Miyata K, Yamamoto S, Minaga T, Hayashi Y, Komukai K, Imanishi T, Yamaoka H, Matsuno S, Nishi M, Akamizu T: Resistance to Thyroid Hormone Complicated with Type 2 Diabetes and Cardiomyopathy in a Patient with a TRβ Mutation. Intern Med. 55(22):3295-3299, 2016

2) Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T: Thyrotropin Receptor Epitope and Human Leukocyte Antigen in Graves' Disease. Front Endocrinol (Lausanne). 7:120, 2016

3) Bando M, Iwakura H, Koyama H, Hosoda H, Shigematsu Y, Ariyasu H, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: High incorporation of long-chain fatty acids contributes to the efficient production of acylated ghrelin in ghrelin-producing cells. FEBS Lett. 590(7):992-1001, 2016

4) Minamino H, Inaba H, Ariyasu H, Furuta H, Nishi M, Yoshimasu T, Nishikawa A, Nakanishi M, Tsuchihashi S, Kojima F, Murata S, Inoue G, Akamizu T: A novel immunopathological association of IgG4-RD and vasculitis with Hashimoto's thyroiditis. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2016:160004, 2016

5) Tachikawa R, Ikeda K, Minami T, Matsumoto T, Hamada S, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Akamizu T, Mishima M, Chin K: Changes in Energy Metabolism After Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med. 194(6):729-38, 2016

6) Yamawaki H, Futagami S, Kawagoe T, Maruki Y, Hashimoto S, Nagoya H, Sato H, Kodaka Y, Gudis K, Akamizu T, Sakamoto C, Iwakiri K: Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. Neurogastroenterol Motil. 28(7):1037-47, 2016

7) Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T: Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: The taskforce committee of the Japan Thyroid

Association and Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. Clin Endocrinol (Oxf). 84(6):912-8, 2016

8) Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, FurukawaY, Teramukai S, Akamizu T: 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). Endocr J. 63: 1025-1064. 2016

9) 赤水尚史：甲状腺研究・臨床の新しい展開　甲状腺クリーゼの診療ガイドラインの樹立．医学のあゆみ、260: 841-846、2017

2. 学会発表

1) Akamizu T: Guidelines for management of Thyroid storm. EAEDA-ENDO SUMMIT 2016. Hilton Green Plaza Hotel. November 30-December 2, 2016

2) Akamizu T: Novel approach to adverse effect of anti-thyroid drugs. EAEDA-ENDO SUMMIT 2016. Hilton Green Plaza Hotel. November 30-December 2, 2016

3) Inaba H, Takeshima K, Doi A, Ariyasu H, Furuta H, Nishi M, Akamizu T:Immunogenicity of TSH Receptor and Thyroglobulin in HLA-DR3 Transgenic Mice. Endo2016. Boston Convention and Exhibition Center. April 1-4, 2016

4) 竹島　健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、太田敬之、岩倉　浩、西　理宏、古田浩人、赤水尚史：甲状腺疾患における血清 IgG4 の臨床的意義と IgG4 関連疾患との関連性．第 26 回臨床内分泌代謝 Update．大宮ソニックシティ（さいたま市）．2016 年 11 月 18～19 日．

5) 浦木進丞、有安宏之、土井麻子、古田浩人、西　理宏、井下尚子、中尾直之、山田正三、赤水尚史：下垂体腫瘍におけるミスマッチ修復遺伝子と腫瘍増殖の関わり．第 26 回臨床内分泌代謝 Update．大宮ソニックシティ（さいたま市）．2016 年 11 月 18～19 日．

6) 太田敬之、古田浩人、舩橋友美、林　幸祐、竹島　健、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、岩倉　浩、有安宏之、川嶋弘道、西　理宏、赤水尚史：ニボルマブとイピリムマブで甲状腺と下垂体機能異常を呈した一例．第 26 回臨床内分泌代謝 Update．大宮ソニックシティ（さいたま市）．2016 年 11 月 18～19 日．

7) 浦木進丞、有安宏之、土井麻子、古田浩人、西　理宏、中尾直之、井下尚子、山田正三、赤水尚史：Lynch 症候群合併異型性下垂体腫瘍の解析を通じたミスマッチ修復遺伝子と下垂体腫瘍増殖の関わり．第 17 回日本内分泌学会近畿支部学術集会．和歌山県 JA ビル（和歌山市）．2016 年 10 月 15 日．

8) 松川仁登美、栗栖清悟、岸本祥平、山根木美香、小河健一、田中寛人、上谷光作、佐々木秀行、古田浩人、西　理宏、赤水尚史：骨粗鬆症治療薬により高カルシウム血症と腎障害を来した

高齢者の2症例. 第17回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 和歌山県 JAビル(和歌山市).2016年10月15日.

9) 玉川えり、英　肇、巽　邦浩、荒古道子、重里政信、河井伸太郎、有安宏之、赤水尚史：重症低血糖を伴ったnon-islet cell tumor hypoglycemia(NICTH) の1例. 第17回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 和歌山県 JA ビル（和歌山市). 2016年10月15日.

10) 竹島　健、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、古田浩人、西　理宏、赤水尚史：IgG4 関連甲状腺疾患. 第89 回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館.2016年4月21～23日.

11) 稲葉秀文、山岡博之、竹島　健、古川安志、太田敬之、土井麻子、有安宏之、古田浩人、西　理宏、赤水尚史：HLA-DR3 トランスジェニックマウスにおける TSH 受容体とサイログロブリンの免疫原性. 第89回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館. 2016年4月21～23日.

12) 浦木進丞、有安宏之、松野正平、川嶋弘道、古田浩人、西　理宏、井下尚子、山田正三、赤水尚史：Metyrapone 投与後に下垂体卒中を呈した Cushing 病の1例. 第89回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館. 2016年4月21～23日.

13) 河井伸太郎、有安宏之、宮田佳穂里、石橋達也、浦木進丞、竹島　健、古田浩人、西　理宏、赤水尚史：当科に通院する GAD 抗体価 10U/mL 未満の糖尿病患者における抗体価の推移. 第89回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館. 2016年4月21～23日.

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
特記事項なし

研究協力者

佐藤哲郎(群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学)
磯崎収（東京女子医科大学高血圧・内分泌内科）
鈴木敦詞(藤田保健衛生大学医学部内分泌代謝内科学)
脇野修(慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科)
坪井久美子(東邦大学医学部糖尿病代謝内分泌センター)
大谷肇（香里ヶ丘大谷ハートクリニック）
手良向聡（京都府立医科大学生物統計学）
飯降直男(天理よろず相談所病院内分泌内科)
金本巨哲(大阪市立総合医療センター内分泌内科)
古川安志(和歌山県立医科大学内科学第一講座)
有安宏之(和歌山県立医科大学内科学第一講座)