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

甲状腺クリーゼ診療ガイドライン作成と多施設前向きレジストリー研究

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：甲状腺クリーゼの予後改善を目的として、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策定した。本年度はその日本語版を刊行し、簡易版を学会ホームページにて公表した。本ガイドラインは本邦の関連学会のみならず米国甲状腺学会、欧州甲状腺学会からも公式に承認を得た。また、甲状腺クリーゼの各種要因と予後に関するさらなるエビデンス創出のために、多施設前向きレジストリー研究を計画し開始した。

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。我々はこれまでに、甲状腺クリーゼの診断、治療を包括しアルゴリズム化した診療ガイドラインを策定し英文誌にて公表した。

この診療ガイドラインのさらなる普及、ひいては予後改善を目的として、日本語版および簡易版を公表することとした。また甲状腺クリーゼの各種要因と予後に関するさらなるエビデンス創出を目的として、多施設前向きレジストリー研究を行うこととした。

B．研究方法

本研究は日本内分泌学会(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）との共同で行った。
以前に我々が行った全国疫学調査や英文誌に掲載したガイドラインの内容を基に、研究協力者間で議論を重ねて日本語版および簡易版を作成した。

多施設前向きレジストリー研究に関しては、疫学班とも議論し以下のように研究計画を立案した。データ管理システムとして愛媛大学大学院医学系研究科内に設置したデータ集積管理システムであるREDCap を利用することとした。内分泌学会および甲状腺学会専門医施設に症例登録を依頼し、追跡期間は診断時から6カ月時まで、研究期間は2年で500例を目標症例数とした。登録内容は以前に我々が行った全国疫学調査との整合性も加味して、性別、年齢、発症時期、既往歴、合併症、身体所見、血液検査データ、画像検査データ、治療状況、転帰等の既存情報を収集することとした。

統計解析の手法として、多変量ロジステ

ィック回帰分析を用い、補正オッズ比を算出する予定である。

（倫理面への配慮）

多施設前向きレジストリー研究については、疫学研究に関する倫理指針に従って研究を開始した。中核施設である本学および愛媛大学において倫理委員会の承認を得た。

C．研究結果

2 つの章からなる日本語版診療ガイドラインを作成し刊行した。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 章に甲状腺中毒症、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。ICU 入室基準や予後評価、また診療全体を包括化したアルゴリズムを示した。また、忙しい日常臨床の現場で本ガイドラインを迅速に活用できるよう簡易版も作成し学会ホームページに掲載した。なお本ガイドラインは日本内分泌学会、日本甲状腺学会だけでなく欧州甲状腺学会、米国甲状腺学会の公式な承認を得た。

多施設前向きレジストリー研究に関しては、前述の方法で研究を開始し、現在データを蓄積中である。

D．考察

診療ガイドラインの 50%は 5 年後には「時代遅れ」になるとされている。現時点で最適と考えられる診療ガイドラインを策定したが、今後はその有効性を検証するとともに、レジストリー研究の解析結果や最新研究論文を基にして、より精度の高い診療ガイドラインへ改訂を行う必要があると考えられた。

E．結論

甲状腺クリーゼ診療ガイドライン日本語版、簡易版を策定した。今後はレジストリー研究から得られたエビデンスを基に、本ガイドラインをより優れたものに改訂する方針である。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表

1) Akamizu T: Thyroid Storm: A Japanese Perspective. Thyroid. 28(1):32-40, 2018

2) Ueda Y, Uraki S, Inaba H, Nakashima S, Ariyasu H, Iwakura H, Ota T, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Graves' Disease in Pediatric and Elderly Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. Intern Med. 56(10):1169-1173, 2017

2. 学会発表

1) 上田陽子、古川安志、平田桂資、竹島健、山岡博之、松野正平、稲葉秀文、岩倉　浩、有安宏之、西　理宏、古田浩人、赤水尚史：治療に苦慮した甲状腺クリーゼの一例．第 27 回臨床内分泌代謝 Update. 神戸国際会議場. 2017 年 11 月 24～25 日.

2) 赤水尚史：甲状腺臨床における最近の進歩と課題．第 18 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 大阪市立大学医学部（大阪市）. 2017 年 11 月 4 日.

3) 脇野　修、赤水尚史、佐藤哲郎、磯崎

収、鈴木敦詞 、飯降直男、坪井久美子、手良向聡、金本巨哲、古川安志 、三宅吉博、南谷幹史、井口守丈:Mindsに基づいた甲状腺クリーゼの診療ガイドラインの作成. 第60回日本甲状腺学会学術集会.別府国際コンベンションセンター (別府市). 2017 年 10 月 5〜7 日.

4) 西　理宏、山西一輝、上田陽子、河合伸太郎、舩橋友美、浦木進丞、竹島　健、山岡博之、太田敬之、石橋達也、松谷紀彦、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉　浩、有安宏之、古田浩人、赤水尚史:前縦隔腫瘤と sIL-2R 高値を認め悪性リンパ腫が疑われたバセドウ病の１例. 第60回日本甲状腺学会学術集会.別府国際コンベンションセンター(別府市).2017年10月5〜7日.

5) 栗本千晶、太田敬之、舩橋友美、玉川えり、山岡博之、竹島　健、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉　浩、有安宏之、古田浩人、西　理宏、赤水尚史:スクリーニング心電図検査を契機に診断されたプランマー病の一例. 第60 回日本甲状腺学会学術集会. 別府国際コンベンションセンター (別府市). 2017年10月5〜7日.

6) 古川安志、赤水尚史:甲状腺クリーゼ診療ガイドラインの樹立と多施設前向きレジストリー研究の実施. 第 90 回日本内分泌学会学術総会.ロームシアター、みやこめっせ(京都市).2017年4月20〜22日.

7) 稲葉秀文、山岡博之、竹島　健、太田敬之、古川安志、土井麻子、有安宏之、岩倉　浩、古田浩人、西　理宏、赤水尚史:変異TSH受容体ペプチドによるバセドウ病の高原特異的治療. 第 90 回日本内分泌学会学術総会.ロームシアター、みやこめっせ(京都市).2017年4月20〜22日.

8) 稲垣優子、竹島　健、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、松野正平、岩倉　浩、有安宏之、古田浩人、宇都宮智子、西理宏、赤水尚史:女性不妊症における甲状腺機能と自己免疫の妊娠経過に及ぼす影響. 第90回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ (京都市). 2017 年 4 月 20〜22 日.

9) 中島咲子、上田陽子、稲葉秀文、浦木進丞、河井伸太郎、太田敬之、松野正平、有安宏之、岩倉　浩、古田浩人、西　理宏、赤水尚史:バセドウ病を合併した 22q11.2 欠失症候群の２例に関する考察. 第90回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ (京都市). 2017 年 4 月 20〜22 日.

10) 竹島　健、有安宏之、山岡博之、古川安志、太田敬之、稲葉秀文、岩倉　浩、西　理宏、古田浩人、赤水尚史:バセドウ病 (GD) 治療後に甲状腺機能低下症に陥り、両側涙腺・顎下腺腫脹を伴ったIgG4甲状腺炎疑いの１例. 第90回日本内分泌学会学術総会.ロームシアター、みやこめっせ(京都市).2017年4月20〜22日.

11) 山西一輝、西　理宏、中島咲子、山本怜佳、上田陽子、河井伸太郎、舩橋友美、浦木進丞、竹島　健、山岡博之、松谷紀彦、古川安志、太田敬之、石橋達也、松野正平、稲葉秀文、岩倉　浩、有安宏之、古田浩人、赤水尚史:甲状

腺ホルモン値低下とともに胸線種・sIL-2R 高値が改善したバセドウ病の一例. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ(京都市). 2017 年 4 月 20～22 日..

12) 南野寛人、益田美紀、伊藤沙耶、岩橋彩、廣畠知直、井上　元、稲葉秀文、赤水尚史:妊娠後期まで治療を要した妊娠甲状腺機能亢進症の 1 例. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ (京都市). 2017 年 4 月 20～22 日.

13) 舩橋友美、山岡博之、竹島　健、太田敬之、古川安志、松野正平、有安宏之、岩倉　浩、古田浩人、西　理宏、赤水尚史:高トリグリセリド血症を伴うバセドウ病眼症における抗 TSH 受容体抗体測定法の検討. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ (京都市). 2017 年 4 月 20～22 日.

14) 南佐和子、太田菜美、井筧一彦、前田眞範、垣本信幸、上田美奈、熊谷　健、宮脇正和、稲葉秀文、赤水尚史 : コントロール不良の Basedow 病合併妊娠母体から出生した胎児甲状腺腫の一例. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ (京都市). 2017 年 4 月 20～22 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

共同研究者

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)

手良向聡 (京都府立医科大学生物統計学)

飯降直男 (高島平総合病院　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)

井口守丈 (京都医療センター　循環器内科)

南谷幹史(帝京大学ちば総合医療センター小児科)