

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

分担総合研究報告書

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。英文誌にて公表の後に日本語版を刊行し、さらに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であり、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。

診断に関しては、我々はすでに『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。本症の予後改善のための次のステップとして、我々は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た診療ガイドラインを作成することとした。また、本症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

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。

多施設前向きレジストリ研究に関しては、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

甲状腺クリーゼ診療ガイドラインを作成し、まずは英文誌にて公表した。その後、2つの章からなる日本語版診療ガイドラインを刊行した。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。

本ガイドラインについては日本内分泌学会、日本甲状腺学会だけでなく欧州甲状腺学会、米国甲状腺学会からも公式の承認を得た。

多施設前向きレジストリ研究に関しては、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

一般に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、レジストリ研究の解析結果や最新の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っていく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を策定した。今後はレジストリ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. 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
- 3) 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 TRB Mutation. Intern Med. 55(22):3295–3299, 2016
 - 4) Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T: Thyrotropin Receptor Epitope and Human Leukocyte Antigen in Graves' Disease. Front Endocrinol (Lausanne). 7:120, 2016
 - 5) 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
 - 6) 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. 160004, 2016
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, 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
- 11) Koyama H, Iwakura H, Dote K, Bando M, Hosoda H, Ariyasu H, Kusakabe T, Son C, Hosoda K, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Comprehensive Profiling of GPCR Expression in Ghrelin-producing Cells. *Endocrinology.* 157:692-704, 2016
 - 12) Ariyasu H, Akamizu T: Physiological significance of ghrelin revealed by studies using genetically engineered mouse models with modifications in the ghrelin system. *Endocr J.* 62: 953-963, 2015
 - 13) Takeshima K, Inaba H, Ariyasu H, Furukawa Y, Doi A, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan. *Endocr J.* 62: 725-731, 2015
 - 14) Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Distribution of serum immunoglobulin G4 levels in Hashimoto's thyroiditis and clinical features of Hashimoto's thyroiditis with elevated serum immunoglobulin G4 levels. *Endocr J.* 62:711-717, 2015
 - 15) Akamizu T: Postpartum Thyroiditis. *Endotext.* 2015 [Internet].
 - 16) 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 (Alexandria Egypt). 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 (Alexandria Egypt). 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 (Boston, USA). April 1-4, 2016
 - 4) Furuta H, Matsuno S, Miyawaki M, Doi A, Uraki S, Ariyasu H, Kawashima H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Clinical Characteristics of Japanese Children with MODY 2 Detected by a Urine Glucose Screening at Schools. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metaboism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre (Hong Kong). November 21-22, 2015
 - 5) Kurisu S, Ogawa K, Sasaki H, Tanaka

- H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjio K, Akamizu T: Polyneuropathy or neuropathic pain did not increase at Pre-diabetic stage in Japanese population. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metaboism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre (Hong Kong). November 21-22, 2015
- 6) Akamizu T: IgG4 related disease in the Endocrine field. Annual Autumn Meeting of Korean Endocrine Society. Lotte Hotel Busan, Korea. October 29-31, 2015
- 7) Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Clinical Features of Hashimoto's Thyroiditis with Elevated Serum Immunoglobulin G4 Levels in Japan. 15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
- 8) Ariyasu H, Takeshima K, Furukawa Y, Furuta H, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: An Analysis of 10 Japanese Patients with Riedel's Thyroiditis Associated with IgG4-Related Disease. 15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
- 9) Sasaki H, Kurisu S, Ogawa K, Tanaka H, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Atrophy of both extensor digitorum brevis muscle may be a useful sign for diagnosis of diabetic symmetric polyneuropathy in Japanese diabetic men. 51st EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Meetagain Konferens (Stockholm, Sweden). September 14-18, 2015
- 10) Kurisu S, Sasaki H, Ogawa K, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Prevalence and Risk Factors of Polyneuropathy and Neuropathic Pain in Japanese Pre-diabetic and Diabetic Population, 75th Scientific Sessions of ADA (American Diabetic Association). Boston Convention and Exhibition Center (Boston, USA). June 5-9, 2015
- 11) 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.
- 12) 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.

- 13) 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.
- 14) 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:前縦隔腫瘍と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.
- 15) 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シマー病の一例. 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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。
- 22) 南野寛人、益田美紀、伊藤沙耶、岩橋彩、廣島知直、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。
- 23) 船橋友美、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。
- 24) 南佐和子、太田菜美、井篁一彦、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。
- 25) 太田敬之、古田浩人、船橋友美、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。
- 26) 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。
- 27) 太田敬之、西 理宏、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史：妊娠中期に甲状腺中毒症を呈した Mirror 症候群の一例。第 58 回日本甲状腺学会学術集会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 28) 山岡博之、西 理宏、国本佳代、太田敬之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史：ニボルマブ(抗 PD-1 抗体)により甲状腺機能異常を呈した一例。第 58 回日本甲状腺学会学術集会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 29) 若崎久生、玉置真也、松本 幸、宮田佳穂里、山本昇平、三長敬昌、山岡博之、西 理宏、赤水尚史：糖尿病と拡張型心筋症を合併した甲状腺ホルモン不応症の一例。第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会、奈良、2015 年 10 月 17 日。
- G. 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

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(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)