

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に関する研究

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: 甲状腺クリーゼは甲状腺中毒症に何らかの誘因が加わって発症する致死性の疾患である。これまでに委員会では甲状腺クリーゼの予後改善を目的として、診断基準策定、全国疫学調査、診療ガイドライン策定などの活動を行ってきた。診療ガイドラインの有効性を評価するとともに、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研究を計画し運用を開始した。将来的にはレジストリ研究から得られたエビデンスを基に、より質の高いガイドラインに改訂する方針である。

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。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や書籍、学会ホームページなどで公表した。

このガイドラインの有効性を評価するとともに、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。「甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国調査」委員会が設置されており、現在は各学会員および循環器内科、小児科、疫学・統計学の専門家を加えた計14名の委員で活動している。委員間の意見調整、討議は主に電子メールで行い、研究計画を立案した。

研究デザインは前向きコホート試験で、追跡期間は診断時から6カ月時までとした。データ管理システムは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を利用した。参加協力を依頼する対象施設は、主として内分泌学会認定専門医施設とし、研究期間は2年で500例を目標症例数とした。登録項目は以前に我々が行った全国疫学調査との整合性を加味して、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選定した。症例蓄積後の統計解析は、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。

(倫理面への配慮)

本研究については、「甲状腺クリーゼ:多施設前向きレジストリ研究」として中核施設である愛媛大学(受付番号 1801017)および和歌山県立医科大学の各倫理審査委員会の承認(受付番号 2280)を得ている。研究遂行にあたっては「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従っている。

C. 研究結果

中核施設における倫理審査の承認を経てレジストリの運用を開始した。まず日本内分泌学会認定教育施設の教育責任者に電子メールにて参加協力を依頼し、続いて日本内分泌学会および日本甲状腺学会会員に学会ホームページおよび電子メールにて研究開始を周知した。また、日本甲状腺学会学術総会やニュースレター(紙媒体)にても研究開始と経過を報告した。レジストリ運用開始後に、調査項目の内容に不備を認めたため若干の修正を行った。登録促進のための対策について適宜委員間で討議し、学会ホームページや学術集会、各種講演会等を通じて登録を促した。現在、全国各地の専門施設から登録がなされており、徐々に症例数が蓄積されている。

また、以前に同委員会が策定した甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017 については、Minds ガイドラインライブラリーへの掲載準備が開始され、ガイドラインの評価結果が Minds よりフィードバックされた。

D. 考察

以前に委員会が行った全国疫学調査からは、疫学データや診療の実態に関する貴重な情報が得られたが、各種要因と予後との因果関係については仮説あるいは可能性が示唆されるにとどまった。多施設前向きレジスト

リ研究では各種要因と予後との時間的關係が明確であり、因果関係についてより強いエビデンスが得られることが期待される。

E. 結論

甲状腺クリーゼのレジストリ研究を開始し、登録促進を図った。今後はレジストリ研究から得られたエビデンスを基に、より質の高いガイドライン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) 赤水尚史:甲状腺クリーゼ. 内分泌代謝科専門医研修ガイドブック、日本内分泌学会編集、診断と治療社、東京 279-281, 2018
- 2) 古川安志、佐藤哲郎、磯崎 収、鈴木敦詞、飯降直男、坪井久美子、脇野修、手良向聡、金本巨哲、三宅吉博、木村映善、南谷幹史、井口守丈、赤水尚史:甲状腺クリーゼの診断と治療. 内分泌・糖尿病・代謝内科 48(1):18-23, 2019
- 3) 赤水尚史:甲状腺クリーゼの診断と治療. 診断と治療 Vol.106 No.9:1117-1122, 2018
- 4) 赤水尚史:甲状腺クリーゼ. 週刊医学のあゆみ Vol.265 No.2:124-127, 2018

2. 学会発表

- 1) 古川安志、赤水尚史、佐藤哲郎、磯崎収、鈴木敦詞、飯降直男、坪井久美子、脇野修、手良向聡、金本巨哲、三宅吉博、木村映善、南谷幹史、井口守丈:甲状腺クリーゼ多施設前向きレジストリ

一研究の進捗状況. 第 61 回日本甲状腺学会学術集会 埼玉県川越市 2018 年 11 月 22-24 日

- 2) 竹島 健、有安宏之、岩倉 浩、山岡博之、古川安志、西 理宏、割栢健史、村田晋一、赤水尚史:シンチグラフィで focal uptake を認めたバセドウ病合併甲状腺髄様癌の 1 例. 第 61 回日本甲状腺学会学術集会 埼玉県川越市 2018 年 11 月 22-24 日
- 3) 栗本千晶、山岡博之、唐戸嶋麻衣、竹島 健、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史:免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害の予測因子と臨床経過. 第 61 回日本甲状腺学会学術集会 埼玉県川越市 2018 年 11 月 22-24 日
- 4) 山岡博之、栗本千晶、河井伸太郎、唐戸嶋麻衣、上田陽子、竹島 健、古川安志、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史:免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺有害事象の発症予測因子. 第 27 回臨床内分泌代謝 Update 福岡市 2018 年 11 月 2-3 日
- 5) 上野山仁美、有安宏之、岩倉 浩、稲葉秀文、浦木進丞、竹島 健、古川安志、古田浩人、西 理宏、赤水尚史:バセドウ病の経過中に甲状腺ホルモン不応症の併存が発覚した1例. 第 19 回日本内分泌学会近畿支部学術集会 大津市 2018 年 10 月 13 日
- 6) 稲葉秀文、有安宏之、赤水尚史:免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害. 第 91 回日本内分泌学会学術総会

宮崎市 2018 年 4 月 26-28 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

研究協力者

- 佐藤哲郎(城南医院)
磯崎 収(甲状腺のクリニック若松河田)
鈴木敦詞(藤田医科大学医学部内分泌・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(高島平中央総合病院 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)
木村映善(国立保健医療科学院)
南谷幹史(帝京大学ちば総合医療センター小児科)
三宅吉博(愛媛大学 疫学・予防医学)