

令和5年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担 研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

研究分担者 氏名 三宅 吉博 教授
研究協力者 氏名 木村 映善 教授
研究協力者 氏名 田中 景子 准教授

研究概要

我が国において、甲状腺クリーゼは年間約 150 例発症し、致死率は 10%以上である。後遺症として、不可逆的な神経学的障害が少なからず認められる。赤水研究班では、「甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017」を作成した。この診療ガイドラインの有用性を検証するとともに、甲状腺クリーゼの予後に影響を与える要因を解明することを目的に、甲状腺クリーゼの多施設前向きレジストリー研究を実施した。

愛媛大学大学院医学系研究科は Vanderbilt 大学と End User License Agreement (EULA) 契約をし、REDCap による疾病登録システムを自施設のサーバに自前システムとして構築した。

既存情報（性別、年齢、発症時期、合併症、既往歴、身体所見、血液検査データ、画像検査データ、治療状況等）を収集した。

最終的に、甲状腺クリーゼ患者 114 名の情報が登録され、データベースを構築した。しかしながら、4 名は診断基準を満たさず、解析から除いた。

診断後 30 日における予後要因として、低い BMI、ショック、低い左室駆出率は予後不良と関連し、38 度以上の発熱は予後良好と関連した。

A. 研究目的

コントロール不良な甲状腺機能中毒症では、感染、手術、ストレスを誘因として高熱、循環不全、ショック、意識障害などを来し、生命の危険を伴う場合がある。このような生命を脅かすような甲状腺中毒状態は甲状腺クリーゼと呼ばれている。発症機序は不明であり、臨床的所見によって定義されている。多臓器における非代償性状態を特徴とし、高熱、循環不全、意識障害、下痢、黄疸などを呈する。的確に甲状腺クリーゼを診断し、早期に治療を開始することが肝要である。我が国においては、年間約 150 例発症し、致死率は 10%以上である。後遺症として、不可逆的な神経学的障害（低酸素性脳症、廃用性萎縮、脳血管障害、精神症）が少なからず認められる。赤水研究班では、「甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017」を作成した。この診療ガイドラインの有用性を検証するとともに、甲状腺クリーゼの予後に影響を及ぼす要因を解明することを目的に、甲状腺クリーゼの多施設前向きレジストリー研究を実施した。

B. 研究方法

調査運営：

米国 Vanderbilt 大学が開発したデータ集積管理システムである REDCap は Web 上でデータベースの構築と管理ができ、多施設のデータを簡便かつ安全に集積できるシステムで、アカデミック医学研究では世界標準になりつつある画期的な臨床研究支援ツールである。愛媛大学大学院医学系研究科は

Vanderbilt 大学と End User License Agreement (EULA) 契約をし、自施設のサーバに自前システムとして構築した。

和歌山医科大学医学部内科学第一講座研究事務局において登録医師と認められた医師の氏名、メールアドレス及びユーザーネーム（メールアドレスの@以前と定める）が愛媛大学大学院医学系研究科疫学・公衆衛生学講座に電子メール添付エクセルファイルで送付された。

愛媛大学大学院医学系研究科疫学・公衆衛生学講座では、その情報に基づき、登録医師を REDCap に登録した。

登録医師は REDCap から送付される電子メールに従い、各自でパスワードを設定した。尚、パスワードは各登録医師が管理した。

患者を登録する際、調査対象者番号が REDCap により自動で割り振られる。各登録医師は対応表に、調査対象者番号、氏名、カルテ番号を記入した。各登録医師は対応表を所属機関内で厳重に（鍵のかかるキャビネットなどで）保管した。

診断後 1 ヶ月までに 1 回目の登録を完了した。診断後 6 ヶ月時に 2 回目の登録を完了した。2 回目の登録で追跡調査は終了した。

登録内容：

既存情報（性別、年齢、発症時期、合併症、既往歴、身体所見、血液検査データ、画像検査データ、治療状況等）を収集した。

1 回目の登録では入院から 1 ヶ月後に性別・年齢

等の患者基本情報及び予後に関する情報を回答・入力した。2回目の登録では入院から6ヶ月後に予後に関する情報のみ回答・入力した。

(倫理面への配慮)

インフォームド・コンセントの手続きを簡略化した。

患者情報を提供する登録医療機関では次の4つの手続きを行う。

(1) 登録医療機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備している

(2) 登録医師が患者情報の提供に関する記録を作成し、3年間保管する

(3) 研究の内容を対象患者に通知あるいは公開する

(4) 患者情報が匿名化されている(対応表が適切に管理されている)

愛媛大学が行うべき手続きは、次の4つである。

(5) 登録医療機関が講じた(1)~(4)の措置を確認して記録に残す

(6) 登録医療機関の名称、住所、長の氏名も記載する

(7) 研究が終了した日から5年間、記録を保管する

(8) 研究の内容を対象患者に通知あるいは公開する

尚、(5)および(6)の手続きは、登録医療機関で(1)および(2)の手続きに用いた書類のコピーを愛媛大学に送付してもらうことで対応した。

ここで平成29年6月の「試料・情報の提供に関する記録の作成・保管等について」

(http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1914_01.pdf)を考慮した。提供元から愛媛大学のREDCapに登録された情報及び本研究計画書を参照することで、提供元が情報の提供に関する記録を作成する際の内容をすべて把握できる。つまり、提供元の機関が提供先である愛媛大学に問い合わせをすればいつでも記録を確認できる体制が構築されることとなる。提供先の愛媛大学が当該記録を保管しており、提供元の機関の記録作成・保管の義務を代行可能となる。提供元の機関はこれに基づいて、本来行うべき記録作成と保管を愛媛大学に代行させることができる。

平成30年1月22日付で愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。平成30年4月4日付で和歌山県立医科大学の倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

最終的に、52の医療機関から甲状腺クリーゼ患者114名の情報が登録され、データベースを構築した。しかしながら、4名は診断基準を満たさず、解析から除いた。

診断後30日における予後要因として、低いBMI、ショック、低い左室駆出率は予後不良と関連し、38度以上の発熱は予後良好と関連した。

D. 考察

様々な難病において、疾病登録の実施が推奨されている。疾病登録を行う目的をしっかりと考える必要がある。

今回の甲状腺クリーゼのレジストリー研究では、予後に影響する要因を解析することが第一の目的である。したがって、多くの臨床情報を収集する必要がある。

一方で、登録情報が多くなると、登録医師の負担が増加する。登録が開始された後、実行可能性について、注意深く観察する必要がある。登録時の記入漏れが認められ、この対策についても必須である。さらに、構築したデータベースの管理方法も確認が必要である。

E. 結論

REDCapを活用した甲状腺クリーゼの疾病登録システムを運営し、最終的に110名の情報でデータベースを構築した。統計解析、論文執筆を行い、論文1編が公開された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表

Furukawa Y, Tanaka K, Isozaki O, Suzuki A, Iburu T, Tsuboi K, Iguchi M, Kanamoto N, Minamitani K, Wakino S, Satoh T, Teramukai S, Kimura E, Miyake Y, Akamizu T. Prospective Multicenter Registry-Based Study on Thyroid Storm: The Guidelines for the Management from Japan are Useful. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Mar 8:dgae124. doi: 10.1210/clinem/dgae124. Epub ahead of print.

2. 学会発表

なし

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