

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：古川 安志 役職：和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究要旨：甲状腺クリーゼ診療ガイドライン2017の有効性を評価することを目的として、多施設前向きレジストリー研究を実施した。REDCapを用いて110例の甲状腺クリーゼ患者が登録された。2012年に実施した全国疫学調査よりもAPACHE IIスコアは高値であったにもかかわらず、30日後死亡率は5.5%と、全国疫学調査の死亡率10.7%の約半分であった。30日後の予後不良とBMI低値、ショック、左室駆出率低下は正の関連を、38°C以上の発熱がないことは負の関連を認めた。APACHE IIスコア12以上でガイドラインを参照せず診療された患者の死亡率は、ガイドラインを参照した場合の死亡率よりも有意に高値であった（50%vs. 4.7%, $p=0.01$ ）。以上より、診療ガイドライン2017が甲状腺クリーゼ診療に有効であることが明らかとなった。

A. 研究目的

我々は2012年に甲状腺クリーゼ (TS) の全国疫学調査を実施し、診断基準を作成した。全国疫学調査により、TSの発症率は人口10万人あたり年間0.20人と推定され、甲状腺中毒患者全体の0.22%、入院甲状腺中毒患者の5.4%を占め、現代においても死亡率は10%以上であることが明らかとなった。さらに、全国疫学調査から得られたエビデンスと文献レビューに基づき、甲状腺クリーゼ診療ガイドライン2017を策定した。

今回我々は、この診療ガイドラインの有効性を評価するとともに、甲状腺クリーゼ診療に関する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実施した。

B. 研究方法

・対象

主に内分泌学会認定専門医施設の会員に診断基準を満たした新規発症TS患者の登録を依頼した。登録期間は2018年5月から2022年4月とした。登録には愛媛大学が管理するオンライン調査のためのWebアプリケーションであるREDCapを用いた。

・調査項目

性別、年齢、発症時期、既往歴、誘因、症状、身体所見、合併症、検査データ、治療状況、転帰等のカルテ情報を調査した。比較のために全国疫学調査のすべての調査項目を含め、さらに無機ヨウ素 (KI) の投与時期、抗甲状腺薬 (ATD) とβ遮断薬の選択、副腎皮質ステロイド (CS) 投与量、診療ガイドライン2017参照の有無などのトピックを追加した。転帰については30日後と180日後の情報を収集した。

・統計解析

後遺症のある患者や死亡した患者は予後不良と定義した。正規分布の連続変数にはStudent t検定、非正規分布の連続変数にはWilcoxon順位和検定を用いた。カテゴリー変数の比較には、Fisher's exact検定またはカイ二乗検定を用いた。多変量ロジスティック回帰分析を行い、30日後と180日後の予後不良の調整オッズ比と95%信頼区間を推定した。

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IIスコアおよびSequential Organ

Failure Assessment (SOFA) スコアは調査項目であったが、各スコアを構成する変数からも算出した。入力されたスコアが欠損している場合、または入力されたスコアよりも算出されたスコアが高い場合は、算出されたスコアを採用した。

BMI、38°C以上の発熱、中枢神経系症状、左室駆出率 (LVEF)、ショックは、臨床的関連性と変数間の相関を考慮し、単変量分析で予後不良と有意に関連した変数の中から予後因子として選択した。BMIとLVEFは3分位で分類した。性別と年齢を交絡因子として選択し、BMI、38°C以上の発熱、中枢神経系症状、LVEF、ショックについても相互に調整し、ロジスティック回帰モデルにより関連性を評価した。両側 p 値が0.05未満を統計的に有意とみなした。

すべての統計解析はSASソフトウェアパッケージ、バージョン9.2 (SAS Institute, Inc, Cary, NC, USA) を用いて行った。

(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ー研究」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) を得た。研究遂行にあたっては、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従って行った。インフォームドコンセントはオプトアウト法を用いた。

C. 研究結果

52施設から114人のTS患者が登録された。このうち、診断基準を満たさない4例は本研究から除外した。確実例は93例、疑い例は17例であった。初診診療科は救急科が最も多く (33.6%)、次いで一般内科 (28.3%)、内分泌内科 (18.6%)、循環器内科 (10.6%) であった。

・ベースライン特性

基礎甲状腺疾患については、バセドウ病が103人 (93.6%)、破壊性甲状腺炎が7人 (6.4%) であった。71.8%に誘因が存在し、最も多い誘因は「抗甲状腺薬の不規則な使用または中止」であった。2番目に多かったのは感染症、特に上気道感染であり、これらは前回の全国疫学調査と同様であった。また、甲状腺機能も同様であった。

臨床症状に関しては、患者の41.8%に38°C以上の発熱がみられ、以前の全国疫学調査のよりも低

い頻度であった ($p = 0.008$)。中枢神経症状および消化器症状の発症率は、全国疫学調査と同様であったが、心不全の発症率は高かった ($p = 0.05$)。本研究では、APACHE IIスコアとSOFAスコアの中央値と四分位は、それぞれ13 [9, 16] と4 [2, 6] であった。これらのスコアは、以前の全国疫学調査よりも高かった (APACHE IIスコア, 10 [6, 15], $p = 0.001$; SOFAスコア, 2 [1, 4], $p < 0.0001$)。

30日後の死亡率は5.5% (109例中6例) であり、全国疫学調査の死亡率10.7% ($p = 0.13$) よりも低い傾向であった。確実例と疑い例の死亡率は、それぞれ6.5% (92例中6例) と0% (17例中0例) であった。30日後の死因は多臓器不全 (2例)、不整脈 (1例)、呼吸不全 (1例)、不明 (2例) であった。180日後の追加死亡1例の死因は多臓器不全であった。30日後の生存者のうち、14人に何らかの後遺症が認められ、廃用性萎縮9人、心房細動7人、慢性心不全6人、肝不全3人、脳障害2人、脳血管障害1人、慢性腎不全1人であった。同様に、180日後の生存者では、10人に何らかの後遺症が認められ、廃用性萎縮が6人、心房細動が5人、慢性心不全が5人、脳障害が1人、脳血管障害が1人であった。

・生存群と死亡群、予後良好群と予後不良群の比較
30日後の死亡群は生存群よりも高齢で、BMI、体温、LVEFが低く、ショックの発症率が多かった。死亡群はAPACHE IIスコアが高く、より重症であることが強く示唆された。180日後の比較、また、予後良好群と予後不良群の比較においても概ね同様であった。

・ロジスティック回帰分析

死亡数が少なかったため、予後良好および予後不良の転帰についてのみ多変量解析を行った。年齢、性別、BMI、発熱、中枢神経症状、LVEF、ショックについて相互に調整した結果、BMI低値、ショック、LVEF低値は30日後の予後不良と正の関連を示し、38°C以上の発熱は30日後の予後不良と負の関連を示した。180日後の予後不良とはLVEF低値のみが関連した。

・予後と治療の関連

ATDは105例 (96.3%) に投与され、そのうち101例 (96.2%) はメチマゾール (MMI)、3例 (2.9%) はプロピルチオウラシル (PTU)、1例 (1.0%) は両方を投与された。47人 (43.1%) の患者がMMIを静脈内投与された。PTUを投与された患者に死亡者がいなかったため、統計的に有意な結果は得られなかった。

KIは108例 (99.1%) に投与され、そのうち74例 (68.5%) はATD投与前または同時に投与され、8例 (7.4%) はATD投与後1時間以内に投与された。ATD投与後1時間以上経過してから投与された残りの21例 (19.4%) のうち、3例 (14.3%) が死亡した。30日後の死亡率は早期にKIを投与された群 (82例中3例, 3.7%) で低い傾向にあった ($p = 0.10$)。

99例 (90.8%) にCSが投与され、そのうち21例 (21.2%) には、不十分な投与量と考えられるヒドロコルチゾン200mg相当未満が投与されていた。投与量が不十分であった患者の死亡率は14.3%、投与量が十分であった患者の死亡率は3.9%であった。APACHE IIスコアが12以上の患者群 (44例) では、この差は統計学的有意であった (8例中3例 [37.5%]

vs 36例中2例 [5.6%] ($p = 0.03$))。

β 遮断薬は102例 (93.6%) に投与された。静脈内投与は55例 (53.9%)、 β -1選択的 β 遮断薬は91例 (89.2%) に投与された。APACHE IIスコアが12以上の患者46人のうち、42人 (91.3%) に β -1選択的 β 遮断薬が投与された。

86例 (78.9%) の登録者が「診療ガイドライン2017を参照した」と回答した。参照せず診療された患者と参照して診療された患者の致死率は、30日後でそれぞれ13.0%と3.5%、180日後でそれぞれ13.0%と4.8%であった。APACHE IIスコアが12以上の患者において、ガイドラインを参照することは、30日後および180日後の死亡および180日後の予後不良と有意に逆相関していた (30日後の死亡: 50.0% vs 4.7%; $p = 0.01$, 180日後の死亡: 50% vs 7.1%; $p = 0.02$, 180日後の予後不良: 66.7% vs 21.4%; $p = 0.04$)。

D. 考察

本研究における基礎甲状腺疾患、誘因、甲状腺機能は、全国疫学調査と同様であった。中枢神経症状および消化器症状の発症率も同様であったが、心不全症状の発症率と重症度は本研究の方が高かった。これは本研究の対象が全国疫学調査よりも重症の心症状を特徴とすることを示唆している。

本研究におけるAPACHE IIスコアとSOFAスコアの中央値は、前回の全国調査よりも高値であった。APACHE IIスコアは、全国疫学調査と同様に、30日後および180日後の死亡率と相関していた。しかし、30日後 (5.5%) および180日後 (6.6%) のTS患者の死亡率は、全国疫学調査の死亡率 (10.7%) よりも低い傾向にあった。この結果は、診療ガイドライン2017により診療レベルが向上したことを示唆している。

単変量分析では、年齢、BMI、発熱、中枢神経症状、LVEF、ショック、APACHE IIスコア、SOFAスコアが予後と有意に関連していた。多変量解析では、BMI、ショック、発熱、LVEFは独立して予後不良と関連していたが、APACHE IIスコアとSOFAスコアは欠損値が多かったため除外した。高齢者の予後不良は先行研究で報告されており、また、BMI低値は重症疾患における死亡率と関連すると考えられている。TSに高熱がないことは、糖尿病性ケトアシドーシス患者や高齢者などの一部の患者で観察された。LVEF低値 (44%未満) は駆出率が低下した心不全の重要な指標である。本研究の対象が重篤な心症状を特徴とすることを考慮すると、LVEFと予後との強い関連性は十分に理解できる。

本研究では、MMIはほとんどの患者 (105例中101例, 96.2%) に投与され、全国疫学調査 (323例中276例, 85.4%) よりも多かったが、死亡率は上昇しなかった。このことは、TSの甲状腺機能亢進症に対して、欧米で推奨されているPTUと同様にMMIも第一選択薬となりうることを示唆している。ほぼ全ての患者 (109例中108例, 99.1%) にKIが投与され、そのうち82例 (75.9%) ではATD投与後1時間以内に投与され、21例ではATD投与後1時間以上経過してから無機ヨウ素が投与された。早期に投与された群で死亡率が低い傾向であったことは、KIの早期投与が甲状腺ホルモンレベルをより早く低下させることにより有利である可能性を示唆している。さらに、CSの投与量が不十分であった患者は、十分量の患者より予後が悪かったことから、CS治

療の重要性が示された。β-遮断薬に関しては、本研究における静脈内投与(53.9%)およびβ-1選択的β遮断薬(88.8%)の割合は、全国疫学調査と比較して著明に高値であった。プロプラノロールの使用率はわずか10.8%で、前回の全国調査の66.8%より著明に低値であった($p < 0.0001$)。さらに、APACHE IIスコアが12以上の患者の91.3%がβ-1選択的β遮断薬を投与されていた。このようにβ-遮断薬の静脈内投与とβ-1選択的β遮断薬が優先的に選択されたことが、本研究における予後改善に寄与した可能性が考えられる。最後に、診療ガイドライン2017を参照して診療された患者は、参照せずに診療された患者よりも死亡率が低い傾向であった。APACHE IIスコアが12以上の患者では、この傾向は統計学的に有意となり、診療ガイドライン2017がTS診療に有用であることを強く示唆している。

本研究にはいくつかの限界があった。第1に、いくつかの有意な関連は検出されたものの、十分な統計的検出力を得るには登録数が少なかった。第2に、選択バイアスである。上述したように、初診診療科は救急科と内科が多いと考えられるが、本研究では主として内分泌学会認定専門医施設の学会員に登録を依頼した。また、今回の登録はインターネットを利用したとはいえ、登録作業が煩雑であったことも参加率が低かった一因と考えられる。第3に、本研究において全国疫学調査よりも重篤な心不全症状が多かった。これは、TSの特徴が前回の調査とは異なっていたことに関連しているかもしれない。しかしながら、前回の調査では心不全症状と不整脈が最も頻度の高い死因であったことを考えると、本研究は心不全と不整脈の治療と管理の重要性を強く示唆している。第4に、本研究は日本国内の患者のみを対象としている。ヨード摂取量などの人種や環境の違いが影響を与えたかもしれない。最後に、すべての臨床的な疑問に答えることはできなかった。例えば、本研究の登録患者には小児は含まれていなかった。小児の診断と管理を標準化するためには、さらなる研究が必要であろう。

E. 結論

本邦におけるTSの予後は改善したと考えられ、診療ガイドラインがこの改善に寄与した可能性が示唆された。特に、ATD、KI、CS、β-遮断薬の適切な投与が重要と考えられた。本研究においても依然として5.5%のTS患者が死亡していることから、今後もさらなる予後改善が必要である。

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

- 1) Furukawa Y, Tanaka K, Isozaki O, Suzuki A, Iburi 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.

- 2) Iwakura H, Takagi T, Inaba H, Doi A, Ueda Y, Uraki S, Takeshima K, Furukawa Y, Ishibashi T, Morita S, Matsuno S, Nishi M, Furuta H, Matsuoka TA, Akamizu T: Thyroid function, glycemic control, and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes over 24 months: prospective observational study. *BMC Endocr Disord.* 2023 Jul 10;23(1):146.
- 3) Morita S, Uraki S, Ariyasu H, Tsuji T, Doi A, Furuta H, Yamoto T, Nakao N, Akamizu T, Matsuoka TA: Profiling of Unfolded Protein Response Markers and Effect of IRE1α-specific Inhibitor in Pituitary Neuroendocrine Tumor. *Endocrinology.* 2024 Feb 20;165(4):bqae008.
- 4) 小畑 摩由子(和歌山県立医科大学附属病院 病態栄養治療部), 前西 佐映, 茂木 友菜, 大山 真穂, 阿部 諒, 東 佑美, 田中 明紀子, 小出 知史, 望月 龍馬, 丸山 杏奈, 石橋 達也, 森田 修平, 古川 安志, 古田 浩人, 松岡 孝昭, 西 理宏: ビタミンD欠乏性骨軟化症を来した完全菜食主義の一例 日本病態栄養学会誌(1345-8167)26巻3号 Page265-271(2023.09)

2. 学会発表

- 1) 竹島 健, 中尾友美, 西 伸幸, 辻 智也, 下直樹, 古川安志, 森田修平, 松岡孝昭: メチラポン副作用と先端恐怖症で治療に難渋したクッシング病. 第33回臨床内分泌代謝 Update 2023年11月3-4日 横浜市
- 2) 中尾友美, 竹島 健, 虎谷 恭兵, 上野山 仁美, 西 伸幸, 北 将典, 北原 千愛, 辻 智也, 下直樹, 古川 安志, 石橋 達也, 森田 修平, 松岡 孝昭: オクトレオスキャン陰性で局在診断に難渋した腫瘍性骨軟化症. 第33回臨床内分泌代謝 Update 2023年11月3-4日 横浜市
- 3) 竹島 健, 中野 雄斗, 西 伸幸, 中尾 友美, 古川 安志, 森田 修平, 松岡 孝昭: SARS-CoV2 感染後にバセドウ眼症と眼筋型重症筋無力症が同時に増悪した1例. 第66回日本甲状腺学会学術集会 2023年12月7-9日 金沢市 271(2023.09)
- 4) 古川安志: 臨床重要課題「甲状腺クリーゼ多施設前向きレジストリー研究の結果報告」. 第66回日本甲状腺学会学術集会 2023年12月7-9日 金沢市

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