

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医学部 特別顧問

研究要旨: 現行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開始した。中間解析にて現行の診療ガイドラインの普及と死亡率の減少を認めたことから、我々が策定した診療ガイドラインが本邦における甲状腺クリーゼの予後改善に寄与した可能性が示唆された。

A. 研究目的

現行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ー研究を実施した。

B. 研究方法

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施設は、主として内分泌学会認定専門医施設とした。登録項目は性別、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。

中間解析として、登録が完了した71例について年齢、性別、基礎疾患、重症度スコア、転帰、全身症状(ショック、多臓器不全、DIC)、臓器症状(心不全、中枢神経症状、心房細動、消化器症状)、診療ガイドライン使用の有無、治療内容(抗甲状腺薬、副腎皮質ステロイド、 β 遮断薬、無機ヨウ素)の分布を解析し2009年に我々が実施した全国疫学調査との比較を行った。また、これらの因

子と転帰との関連について Fisher の正確検定あるいは Wilcoxon 順位和検定を行った。

(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」に従って行った。

C. 研究結果

本年度末時点で85例の登録を得た。

71例を対象とした中間解析にて、平均年齢46.1歳(± 16.3)、性別は女性70%(50例)、男性30%(21例)、基礎疾患は96%(68例)がバセドウ病、重症度スコアのAPACHE2スコアは平均11.0[7,14]、SOFAスコア2.0[1,4]と全国疫学調査結果と同様であった。一方、死亡率は全国疫学調査では10.7%であったのに対して本研究では3.5%と死亡率低下傾向を認めた($p=0.0625$)。

全身症状、臓器症状の頻度は概ね全国疫学調査と同様であった。これらの項目のうち年齢、ショックが転帰と関連を認めた(各

p=0.02, p=0.03)。

診断基準、診療ガイドラインについてはそれぞれ 99%、79%が利用したとの回答であった。治療内容は全国疫学調査と比較してメチマゾール、副腎皮質ステロイド、β 遮断薬、無機ヨウ素投与例がそれぞれ増加し(78% ⇒93%、39% ⇒89%、80% ⇒98%、83% ⇒99%)、無機ヨウ素投与タイミングは同時投与が 64%と大半を占めた。治療内容と死亡率には関連を認めなかった。

D. 考察

全国疫学調査と比較し重症度を反映する APACHE2 スコアや全身症状、臓器症状が同様であった一方、死亡率低下を認めたことから、我々が策定した診断基準、診療ガイドラインの普及が早期診断、適切な治療に繋がりを、ひいては甲状腺クリーゼの予後改善に寄与した可能性が示唆された。治療内容と転帰について関連を認めなかったが、これは圧倒的多くの症例が診療ガイドラインに準じた治療内容であったため十分な対象を得られなかったことが一因と考えられた。最終的には診療ガイドライン策定前に実施した全国疫学調査からの既存対象を用いた検討を行う予定である。

E. 結論

診療ガイドラインの普及が本邦における甲状腺クリーゼの予後改善に寄与した可能性が示唆された。今後、さらに症例を蓄積し最終解析を行い、得られたエビデンスを基に診療ガイドラインを改定する方針である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nishihara E, Ito Y, Kudo T, Ito M,

Fukata S, Nishikawa M, Akamizu T, Miyauchi A: Favorable outcomes of papillary thyroid microcarcinoma concurrent with Graves' disease after radioactive iodine therapy. *Endocr J.* EJ20-0753(Online ahead of print), 2021

2) Takahashi S, Ito M, Masaki Y, Hada M, Minakata M, Kohsaka K, Nakamura T, Kasahara T, Kudo T, Nishihara E, Fukata S, Nishikawa M, Akamizu T, Miyauchi A: Association between serum thyroid hormone balance and thyroid volume in patients treated with levothyroxine monotherapy for hypothyroidism. *Endocr J.* EJ20-0542(Online ahead of print), 2021

3) Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, Kurimoto C, Takeshima K, Morita S, Furuta H, Hotomi M, Akamizu T: Distinct clinical features and prognosis between persistent and temporary thyroid dysfunctions by immune-checkpoint inhibitors. *Endocr J.* 68(2):231-241, 2021

4) Takeshima K, Li Y, Kakudo K, Hirokawa M, Nishihara E, Shimatsu A, Takahashi Y, Akamizu T: Proposal of diagnostic criteria for IgG4-related thyroid disease. *Endocr J.* 28;68(1):1-6, 2021

5) Nakao T, Takeshima K, Ariyasu H, Kurimoto C, Uraki S, Morita S, Furukawa Y, Iwakura H, Akamizu T: Thyroid storm with delayed hyperbilirubinemia and severe heart failure: indication and contraindication of plasma exchange. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.*

- EDM-20-0036(Online ahead of print), 2020
- 6) Mizuno S, Inaba H, Kobayashi KI, Kubo K, Ito S, Hirobata T, Inoue G, Akamizu T, Komiya N: A case of postpartum thyroiditis following SARS-CoV-2 infection. *Endocr J.* EJ20-0553(Online ahead of print), 2020
 - 7) Takeshima K, Ariyasu H, Uraki S, Morita S, Furukawa Y, Inaba H, Iwakura H, Doi A, Warigaya K, Murata SI, Enomoto K, Hotomi M, Akamizu T: False-positive staining of thyroglobulin distinguished from mixed medullary and follicular thyroid carcinoma by duplex in situ hybridization. *Endocr J.* 67(10):1007-1017, 2020
 - 8) Inagaki Y, Takeshima K, Nishi M, Ariyasu H, Doi A, Kurimoto C, Uraki S, Morita S, Furukawa Y, Inaba H, Iwakura H, Shimokawa T, Utsunomiya T, Akamizu T: The influence of thyroid autoimmunity on pregnancy outcome in infertile women: a prospective study. *Endocr J.* 67(8):859-868, 2020
 - 9) Kurimoto C, Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, Ueda Y, Uraki S, Takeshima K, Furukawa Y, Morita S, Yamamoto Y, Yamashita S, Katsuda M, Hayata A, Akamatsu H, Jinnin M, Hara I, Yamaue H, Akamizu T: Predictive and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Sci.* 111(5):1468-1477, 2020
 - 10) Inaba H, Ariyasu H, Takeshima K, Iwakura H, Akamizu T: Comprehensive research on thyroid diseases associated with autoimmunity: autoimmune thyroid diseases, thyroid diseases during immune-checkpoint inhibitors therapy, and immunoglobulin-G4-associated thyroid diseases. *Endocr J.* 66:843-852. 2019
 - 11) 赤水尚史: 甲状腺クリーゼ・粘液水腫の診断・治療の指針. 救急・集中治療 最新ガイドライン 2020-'21, 編著: 岡元和文、総合医学社、東京 379-383, 2020
 - 12) 赤水尚史: 甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017. *Medical Practice* 37:30-37, 2020
 - 13) 赤水尚史: 甲状腺機能亢進症/甲状腺クリーゼ. *ICU 治療指針II*, 総監修: 岡元和文、総合医学社、東京 1042-1044, 2019
 - 14) 赤水尚史: 甲状腺クリーゼ: 診療ガイドラインとレジストリー研究. *日本内科学会雑誌* 108:2361-2368, 2019
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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:甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国調査 一多施設前向きレジストリー研究の中間報告一、第 63 回日本甲状腺学会学術集会、Web 開催、2020 年 11 月 19 日～12 月 15 日
 - 2) 赤水 尚史: 難治性疾患政策研究事業各研究班報告「ホルモン受容機構に関する異常症」研究班の活動、第 93 回日本内分泌学会学術総会、Web 開催、2020 年 7 月 20 日～8 月 31 日
 - 3) 赤水尚史、古川安志:甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国調査. 第 62 回日本甲状腺学会学術集会 2019 年 10 月 10-12 日 前橋市
 - 4) 上田陽子、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、栗本千晶、竹島 健、古川安志、西 理宏、赤水尚史:TR(甲状腺ホルモン受容体) β 遺伝子 E460K 変異にバセドウ病を合併した一例. 第 62 回日本甲状腺学会学術集会 2019 年 10 月 10-12 日 前橋市
 - 5) 竹島 健、中尾友美、吉松弘晃、小瀬川真美、松谷紀彦、古川安志、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史:メルカゾール治療後に血球貪食症候群を合併したバセドウ病の1例. 第62回日本甲状腺学会学術集会 2019 年 10 月 10-12 日 前橋市
 - 6) 中尾友美、竹島 健、松本敏希、岸本祥平、栗本千晶、浦木進丞、松谷紀彦、森田修平、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:治療的血漿交換の適応判断に難渋した甲状腺クリーゼの一例. 第 62 回日本甲状腺学会学術集会 2019 年 10 月 10-12 日 前橋市
 - 7) 有安宏之、稲葉秀文、赤水尚史:免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺機能異常. 第 92 回日本内分泌学会学術総会 2019 年 5 月 9-11 日 仙台市
 - 8) 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ー研究の進捗状況. 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
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 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:パ
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

- 13) 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

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