

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：古川 安志 役職：和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究要旨：甲状腺クリーゼの多施設前向きレジストリー研究は、114例のデータが集積され、診断・転帰の妥当性評価や欠損データ補完を行った。解析の結果、診療ガイドラインの普及と有効性が示唆された。今後さらに詳細に解析し、新たなエビデンスに基づきより質の高い診療ガイドラインへと改訂する予定である。

A. 研究目的

現行の甲状腺クリーゼ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

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、主に内分泌学会認定専門医施設とした。登録項目として性別、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、転帰等のカルテ情報を選定した。研究協力施設へは関連学術集会、学会ホームページ、学会広報誌、電子メールを介して継続的に登録を促した。平成30年5月に登録を開始し令和4年4月に終了した。登録症例のうちβ遮断薬や転帰など重要なデータが欠損している症例、診断や入力データに疑義のある症例に関して、登録者に電子メールや電話にて問い合わせを実施した。

データ解析は統計ソフトJMPpro16を用いた。転帰との関連や平成20年に実施した全国疫学調査との比較のために名義変数にはFisher's exact test, 連続変数には年齢はt-test, その他はWilcoxon rank-sum testを実施した。p値<0.05を有意とした。

(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

全国の54施設から合計114例の登録を得た。欠損や疑義のあるデータを補完し、令和5年3月にデータを固定した。

日本甲状腺学会の診断基準では101例が診断確実例、13例が疑い例と診断された。年齢中央値は45歳、男女比は37：77であった。基礎疾患はバセドウ病が93.9%と大多数を占め、無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎など破壊性甲状腺中毒症も含まれていた。基礎疾患のバセドウ病は、罹病期間1年未満が約半数を

占め、約3割は未治療であった。服薬アドヒアランス不良(33.3%)やCOVID-19をはじめとする感染症(28.9%)などの誘因が64%に認められた。診断基準を構成する38℃以上の発熱、130回/分以上の頻脈、中枢神経症状、消化器症状、心不全症状の頻度はそれぞれ、44.6%、97.4%、70.2%、73.5%、52.6%であった。

急性期重症度スコアであるAPACHE2スコアの中央値は12[7,16.5]、SOFAは3[1,5]で、全国疫学調査と比較して有意ではないものやや高値の傾向であった（各p=0.19, p=0.09）。一方、死亡率は1か月後5.2%、6か月後6.3%と全国疫学調査（10.6%）よりも低い傾向であった（各p=0.09, p=0.2）。

治療内容については、大多数の症例にメチマゾール（93%）、無機ヨウ素（99.1%）、副腎皮質ステロイド薬（90.4%）、β遮断薬（93.9%）が投与されていた。転帰とは関連を認めなかった。無機ヨウ素の投与タイミングは、抗甲状腺薬より先行して投与された群が4.5%、同時投与が64.9%、抗甲状腺薬投与から1時間未満が7.2%、1時間以上が20.7%であった。1時間以上空けた群ではその他の群よりも死亡率が高い傾向であった（3/23 vs 3/88, p=0.1）。

診療ガイドラインを参照して診療された例は79.6%を占め、参照した群は参照しなかった群よりも死亡率が低い傾向であった（3/87 vs 3/20, p=0.1）。

D. 考察

本研究では全国疫学調査よりも対象症例の重症度スコアが高い傾向であったにも関わらず、死亡率はむしろ低下傾向であった。全国疫学調査が平成16年から平成20年の症例が対象であったのに対して、本研究は平成30年以降の症例を対象としており、約15年の開きがある。様々なバイアスの影響は否定できないものの、この間に本邦の甲状腺クリーゼ症例の予後が改善した可能性が示唆された。

本研究の多くの症例が平成29年に刊行された診療ガイドラインに沿って診療されており、診療ガイドラインを参照されなかった症例よりも転帰が良好であった。また、基本薬剤投与の有無では転帰に関連しなかったが、無機ヨウ素の投与タイミングについては診療ガイドラインに準じて速やかに投与された群で転帰が良好であった。以上より、診療ガイドラインの普及が予後改善に寄与した可能性が推察された。

E. 結論

現行の診療ガイドラインの有効性が示唆された。今後さらに詳細に解析し、新たなエビデンスに基づきより質の高い診療ガイドラインへと改訂する予定

である。

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
(分担研究報告書には記入せずに、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) Morita S, Takagi T, Inaba H, Furukawa Y, Kishimoto S, Uraki S, Shimo N, Takeshima K, Uraki S, Doi K, Imagawa M, Kokawa M, Konomi T, Hara H, Hara Y, Sone E, Furuta H, Nishi M, Doi A, Tamura S, Mastuoka TA: Effect of SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccine on thyroid autoimmunity: A twelve-month follow-up study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 27:14:1058007. 2023

2) Hidaka N, Koga M, Kimura S, Hoshino Y, Kato H, Kinoshita Y, Makita N, Nangaku M, Horiguchi K, Furukawa Y, Ohnaka K, Inagaki K, Nakagawa A, Suzuki A, Takeuchi Y, Fukumoto S, Nakatani F, Ito N: Clinical Challenges in Diagnosis, Tumor Localization and Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia: Outcome of a Retrospective Surveillance. *J Bone Miner Res*. 37(8):1479-1488. 2022.

2. 学会発表

1) 古田浩人, 浦木進丞, 土井麻子, 森田修平, 石橋達也, 古川安志, 岩倉 浩, 西 理宏, 松岡孝昭: 非典型的な臨床像を呈した MODY3 の 1 家系. 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会 2022 年 5 月 12 - 14 日 神戸市

2) 石橋達也, 古川安志, 森田修平, 岩倉 浩, 西 理宏, 古田浩人, 松岡孝昭: 正常アルブミン尿 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬と ARB/ACEI の腎保護効果についての検討. 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会 2022 年 5 月 12 - 14 日 神戸市

3) 上野山仁美, 森田修平, 岸本祥平, 森 美穂, 丸山杏奈, 西 伸幸, 北原千愛, 辻 智也, 浦木進丞, 竹島 健, 古川安志, 古田浩人, 西 理宏, 松岡孝昭: 糖尿病を伴う褐色細胞腫/パラガンダリアーマ患者の臨床的特徴についての検討—2 型糖尿病患者との比較—. 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会 2022 年 5 月 12 - 14 日 神戸市

4) 森 美穂, 浦木進丞, 丸山杏奈, 西 伸幸, 上野山仁美, 北原千愛, 辻 智也, 上田陽子, 栗本千晶, 竹島 健, 古川安志, 石橋達也, 森田修平, 岩倉 浩, 西 理宏, 古田浩人, 松岡孝昭: 持続血糖モニタリングにより低血糖を回避し得た non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH) の 2 例. 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会 2022 年 5 月 12 - 14 日 神戸市

5) 丸山杏奈, 竹島 健, 上野山仁美, 北原千愛, 栗本千晶, 浦木進丞, 古川安志, 森田修平, 岩倉 浩, 西 理宏, 松岡孝昭: 副腎性クッシング症候群の局在診断に副腎静脈サンプリングを施行した 2 例. 第 95 回日本内分泌学会学術総会 2022 年 6 月 2 日 - 4 日 (Web 配信)

6) 竹島 健, 古川安志, 森田修平, 岩倉 浩, 西 理宏, 松岡孝昭: ミトタンとメチラポンの併用によりコルチゾール管理が行えた進行副腎皮質癌の 1 例. 第 95 回日本内分泌学会学術総会 2022 年 6 月 2 日 - 4 日 (Web 配信)

7) 栗本千晶, 古川安志, 土井麻子, 北原千愛, 辻 智也, 上田陽子, 浦木進丞, 下 直樹, 竹島 健, 石橋達也, 森田修平, 岩倉 浩, 古田浩人, 西 理宏, 赤水尚史, 松岡孝昭: 若手研究奨励賞審査講演「甲状腺クリーゼモデルマウスの作成とグレリンによる生存率の改善」. 第 72 回日本体質医学会総会 2022 年 10 月 1 - 2 日 和歌山市

8) 栗本千晶, 古川安志, 土井麻子, 北原千愛, 辻 智也, 上田陽子, 浦木進丞, 下 直樹, 竹島 健, 石橋達也, 森田修平, 岩倉 浩, 有安宏之, 古田浩人, 西 理宏, 赤水尚史, 松岡孝昭: 甲状腺クリーゼモデルの作製とグレリンの治療応用への研究. 第 65 回日本甲状腺学会学術集会 2022 年 11 月 1 - 3 日 大阪市

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