

原 著

甲状腺クリーゼ 20 例の治療と予後

—甲状腺クリーゼ診断基準を用いた検討—

獨協医科大学 内科学 (内分泌代謝)

百目木希実 門傳 剛 松村美穂子 清水 裕晶
池田 志織 助川 敦子 柳 一徳 青木 千枝
川越 宣明 加瀬 浩之 笠井貴久男

要 旨 日本甲状腺学会から甲状腺クリーゼの診断基準が2008年に発表された。2004年4月から2009年3月に当院で臨床的に甲状腺クリーゼと診断、治療した20症例を、その診断基準にあてはめ、治療と予後等について解析した。基礎疾患は全例バセドウ病だった。誘因として服用不規則や中断が9例、感染症6例、糖尿病性ケトアシドーシス3例、情動ストレス2例、脳血管障害1例、外傷1例だった。診断基準で確定診断例が15例、疑い例が1例、除外症例が4例だった。症状では中枢神経症状が疑い・確定診断例では11例、脈拍130/分以上は12例認められたが、除外例では認められなかった。治療としてはチアマゾールが全症例に使用されていた。ヨードは13例、 β ブロッカーは17例、ステロイドは12例の症例で使用されており全例救命できた。服用不規則や中断、感染症が誘引となりやすく、症状では中枢神経症状・脈拍が特にクリーゼの診断には重要と考えられた。後遺症を残す重症例は6例で全て新診断基準によって確定診断された症例であり、新診断基準は予後への有用性も期待できると考えられた。

Key Words : 甲状腺クリーゼ, バセドウ病, 診断基準

緒 言

甲状腺クリーゼは、甲状腺機能亢進症が極端に増悪し、生命の危機に直面した重篤な状態とされる¹⁾。高熱、頻脈、多汗、下痢、精神不安の症状を認め、早急に治療を行わないと致命的となり得る。明確な診断基準は今までは無く、臨床症状に基づいて診断されていた。国際的に甲状腺クリーゼの診断基準としてBurch & Wartofskyによるスコアが利用されているが²⁾、診断設定根拠が不明であり様々な問題点がある。このため、我が国で日本甲状腺学会が「甲状腺クリーゼの診断基準」を2008年12月に発表し³⁾、現在その診断を検証確立するため全国調査を行っている。その診断基準では1. 甲状腺ホルモンの過剰状態の確認が必須項目になっており、症状として1. 中枢神経症状、2. 38度以上の発熱、3.

130/分以上の頻脈、4. 心不全症状、5. 消化器症状があげられている。中枢神経症状と他の1項目以上、あるいは中枢神経症状以外の3項目を満たすと確定例と診断し、中枢神経症状以外の2項目を満たすと疑い例と診断する。過去5年間に当院で甲状腺クリーゼと臨床的に診断し治療した20症例をカルテベースにレトロスペクティブに検討し、「甲状腺クリーゼの診断基準」の有用性について解析した。

対象と方法

2004年4月から2009年3月の5年間に当科で臨床症状から甲状腺クリーゼと診断された20症例に対して、年齢、性別、基礎疾患、誘因、症状と診断の関連性、症状と後遺症の関連性、治療、転帰について検討した。数値は平均値±標準偏差で示し、カテゴリー変数には χ^2 二乗検定を2群間の比較に用い、 $p < 0.05$ を有意差有りとした。統計解析にはJMP7を用いた。本調査はレトロスペクティブな解析方法を用い、ヘルシンキ宣言を遵守し行った。

平成22年4月22日受付, 平成22年9月2日受理
別刷請求先: 百目木希実

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880
獨協医科大学 内科学 (内分泌代謝)

表1 患者背景

症例数 (男/女)	20 例 (3/17)
年齢 (歳)	44.5±3.6
発症までの期間 (年)	7.4±2.2
基礎疾患 バセドウ病	20
甲状腺クリーゼの誘因 (重複あり)	
服用不規則中断	9
感染症	6
糖尿病性ケトアシドーシス	3
情動ストレス	2
脳血管障害	1
外傷	1

結 果

(1) 年齢, 性別, 基礎疾患

平均年齢は44.5±3.6歳(18歳から80歳)。性別は男性3例, 女性17例。発症までの期間は7.4±2.2年(2日~24年間)だった。基礎疾患は全例がバセドウ病であった(表1)。

(2) 誘 因

甲状腺クリーゼの誘因として, 最も多かったのは, 服用不規則・中断が9例であった。そのほかとして感染症6例, 糖尿病性ケトアシドーシス3例, 情動ストレス2例, 脳血管障害1例, 外傷1例であった(表1)。

(3) 診断基準との関連

Burchスコアを使用した場合, 20例全例が25点以上であったが, 新しい診断基準にあてはめると, 15例は甲状腺クリーゼであると確定診断され, 1例が疑い例, 残りの4例は甲状腺クリーゼから除外される症例だった(表2)。

甲状腺クリーゼの主要症状である, 中枢神経症状・発熱・頻脈・心不全症状・消化器症状について解析をおこなった。診断基準で確定診断された15例では, 中枢神経症状は11例, 発熱は6例, 頻脈は11例, 心不全は7例, 消化器症状は9例で認められた。これらの症例のBurchスコアは45~90点の間で推移していた(表2)。疑い例は1例で, 頻脈と消化器症状を認めた。Burchスコアは40点だった(表2)。甲状腺クリーゼから除外された症例は4例で, 中枢神経症状, 頻脈を認めた症例は無かった。発熱・心不全は4例中1例, 消化器症状は

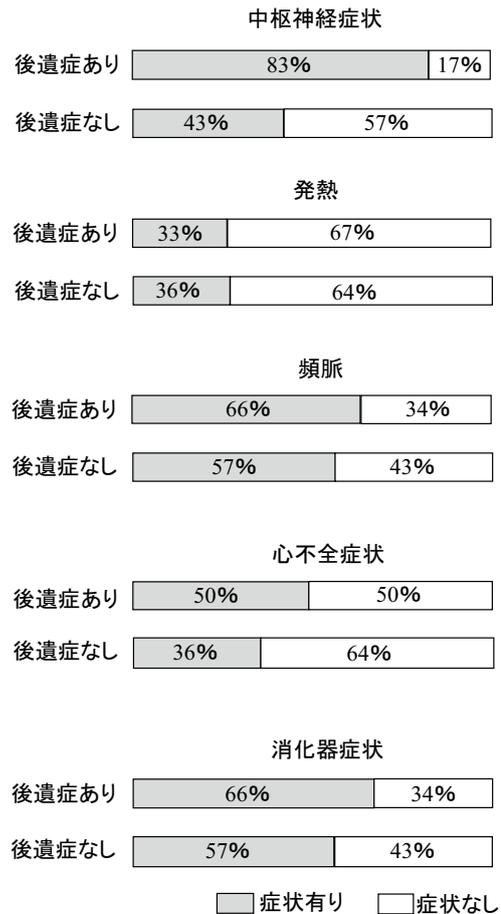


図1 後遺症を残した症例と各症状との関連

4例中2例で認められた。Burchスコアは30~40点と相対的に低かった(表2)。各症状を甲状腺クリーゼ確定例・疑い例群(16例)と除外例群(4例)で χ^2 二乗検定を行うと, 中枢神経症状と頻脈では有意差($p < 0.05$)を認めたが, 他の症状では有意差は認められなかった。

(4) 症状と後遺症の関連

後遺症が残ったのは6例で, これらは全て甲状腺クリーゼの診断基準において確定例と診断された症例だった。後遺症の内訳は, 心不全・心房細動・症候性精神病などである。各症状と後遺症の有意な関連性は認められなかったが(図1), 中枢神経症状を示した症例が後遺症有りの群で多い傾向は認められた(χ^2 二乗検定で $p = 0.08$)。また, 後遺症ありの群でのBurch scoreは65.8±6.2, 後遺症無しの群では65.5±4.8であり, 後遺症とBurch Scoreは相関しないと考えられた。

(5) 治 療

確定診断例と疑い例, 除外例についての治療を検討し

表 2 甲状腺クリーゼ症例の各因子と Burch score
甲状腺クリーゼ確定診断例 (15 例)

	中枢神経症状		発熱	頻脈	心不全	消化器症状		Burch score
Case 1	+	興奮	-	+	-	-		45
Case 2 ※	+	痙攣	-	+	-	+	嘔気・下痢	75
Case 3 ※	+	昏睡	-	-	-	+	嘔吐	70
Case 4	-		-	+	+	+	下痢	55
Case 5	-		+	+	-	+	下痢	55
Case 6	+	傾眠	-	+	+	+	嘔気	85
Case 7 ※	-		-	+	+	+	下痢	55
Case 8	+	昏睡	+	-	-	-		60
Case 9 ※	+	せん妄	-	+	-	-		55
Case 10	+	昏睡	-	+	+	+	腹痛	90
Case 11	+	精神異常	-	+	-	+	嘔吐	65
Case 12	-		+	+	+	-		70
Case 13 ※	+	精神異常	+	+	+	+	嘔気	90
Case 14 ※	+	興奮	+	-	+	-		50
Case 15	+	昏睡	+	-	-	-		65

※後遺症を残した症例

甲状腺クリーゼ疑い例 (1 例)

	中枢神経症状	発熱	頻脈	心不全	消化器症状	Burch score	
Case 16	-	-	+	-	+	嘔気	40

甲状腺クリーゼ除外例 (4 例)

	中枢神経症状	発熱	頻脈	心不全	消化器症状	Burch score	
Case 17	-	-	-	-	+	嘔吐	30
Case 18	-	-	-	-	+	嘔吐	40
Case 19	-	+	-	-	-		30
Case 20	-	-	-	+	-		35

た。チアマゾール、無機ヨード、ヒドロコルチゾン、 β ブロッカーの投与例数、投与量においては明らかな差は認めなかった。しかし、入院日数は確定例で 45.1 ± 8.3 日、除外例で 31.2 ± 7.9 日であり、有意に確定例の方が長くなる結果が得られた (表 3)。また検査値として TSH 受容体抗体 (TRAb) が確定例の方が有意に高値を示した。

(6) 転 帰

甲状腺クリーゼ確定診断例は内服加療の継続が 11 例、放射線療法は 3 例、手術例は 1 例だった。またクリーゼ診断後に通院を中断した症例は今までのところ無かった。除外例は内服加療の継続が 2 例、放射線療法は 1 例、

手術例は 1 例だった。

考 察

甲状腺クリーゼの発症機序は明らかでないが、血中の甲状腺ホルモン濃度の短期間での急激な上昇や甲状腺ホルモン結合蛋白の減少、甲状腺ホルモンと結合蛋白の結合抑制によるフリーな甲状腺ホルモンの上昇、甲状腺ホルモンに対する末梢組織の感受性の増大、交感神経の活性化など⁴⁾により、生体の定常状態に破綻がおり、生命の危機に面した状態と考えられている。その様な重篤な疾患であるにもかかわらず、我が国には今まで甲状腺クリーゼの明確な診断基準が無く、臨床症状に基づいて

表3 甲状腺クリーゼの治療状況

	確定例	疑い例	除外例
抗甲状腺薬 (例)	15	1	4
初期投与量 (mg)	31.3±2.2	30	27.5±2.5
無機ヨード (例)	9	0	2
初期投与量 (mg)	88.4±23.0	—	69.0±31.0
ステロイド (例)	8	0	1
初期投与量 (mg)	528.5±186.9	—	300
β ブロッカー (例)	13	1	3
入院日数 (日)	45.1±8.3	19	31.2±7.9
転帰 (例)			
内服	11	1	2
放射線	3	0	1
外科	1	0	1
検査値			
TRA b (IU/L)	68.5±28.9	20	23.9±3.8

診断されていた。国際的にも甲状腺クリーゼの診断基準は Burch & Wartofsky によるスコア (Burch スコア) のみである²⁾。この診断基準の問題点は、①甲状腺機能検査が必須になっていないこと、②甲状腺クリーゼ以外の重症例でも陽性になる場合があること、③スコアの設定根拠が不明でエビデンスに欠けること、④煩雑であること、⑤治療法の選択や生命予後等との関連が不明であること、などがあげられる⁶⁾。甲状腺クリーゼに関する網羅的な疫学調査は我が国では皆無であった。このような状態を改善すべく日本甲状腺学会が主となり「甲状腺クリーゼの診断基準」を作成した⁵⁾。

甲状腺クリーゼの診断基準では1. 甲状腺ホルモンの過剰状態を必須項目とし、甲状腺クリーゼに伴う症状の1. 中枢神経症状、2. 発熱 (38℃以上)、3. 頻脈 (130回/分以上)、4. 心不全症状、5. 消化器症状の有無により診断する方法を提示している。特に中枢神経症状は重篤化しやすいこともあり、診断に重きがおかれている。代謝性脳症であり、軽症例では不安感、易興奮性、落ち着きの無さ、更にせん妄、昏迷などに進行し、重症例では昏睡に至る⁶⁾。中枢神経症状は、甲状腺ホルモン作用過剰に対する生体の代償機構の破綻が最も顕著に現れた症状であるとされている。本検討においても後遺症を残す症例では中枢神経症状の出現が高い傾向が示された。循環動態に関連するものとして頻脈 (130回/分以上) と心不全症状の二つが挙げられているのも特徴である。頻脈の増悪、不整脈の発生により、循環動態が悪化すれば、はじめは右心不全となり、その後両心不全、肺水腫、ショックへと進行する。甲状腺クリーゼの75.8%に130/分以上の頻脈、28.6%に心不全を認め、死亡例では

それぞれ88.9%、66.7%と更に高くなってたと報告されている⁷⁾。本検討においても、頻脈も診断に重要な症状であることが示された。甲状腺クリーゼに伴う消化器症状として頻度が高いものは嘔吐・下痢であり、広範な腹痛、腸閉塞を伴う場合もあるが、特に重要なのは肝不全である。鬱血もしくは壊死により、肝由来酵素の上昇と肝脾腫、肝臓の圧痛を示すが、特に黄疸は肝壊死の重要な指標となり、生命予後を規定する重要な因子となる⁸⁾。

本検討では中枢神経症状は確定診断・疑い例の69%に認められていたが、除外例では0%であった。130/分以上の頻脈は確定診断・疑い例の75%に認められ、除外例では認められなかった。以上より中枢神経症状・頻脈は、甲状腺クリーゼの診断に重要であることが示唆された。新しい診断基準で確定診断とされた症例は Burch スコアの点数も高く、除外された症例は Burch スコアが低い傾向にあった。Burch スコアでは25点以上で甲状腺クリーゼを疑うことを提示しているが²⁾、Burch スコアで25~44点の症例でも新しい診断基準に当てはめると甲状腺クリーゼから除外される症例があった。新しい診断基準の使用により、過剰な治療の防止につながり、加療が必要な症例を正確に抽出できる可能性が考えられた。

甲状腺クリーゼの基礎疾患はほとんどがバセドウ病であり、そのために女性の発症例が多い。その他にプラummer 病や亜急性甲状腺炎、TSH 産生腫瘍などが原因となり発症した症例が報告されている^{9,10)}。誘因として、感染症、急性心筋梗塞、脳血管障害、糖尿病性ケトアシドーシス、抗甲状腺薬の中断、精神的ストレス、手術、抜歯、外傷、出産、ヨード含有造影剤、¹³¹I アイソトープ治療などが挙げられる。誘因として多いのは、服薬の自己中断・感染症であると言われている¹¹⁾。本検討でも誘因は服薬の自己中断・感染症の順に多かった。

甲状腺クリーゼの頻度は甲状腺中毒症による入院患者の1~2%と稀ではあるが、発症すると死亡率が20~70%にも及ぶ¹²⁾とされる程、致死率が高く、治療が遅れると予後不良である。また本研究においても後遺症と Burch Score の関連が無いことや Burch Score 低値でも後遺症を残すことが示されており、臨床的診断が疑われた時点で可及的早期に治療を行なうことが重要である。現在のところ、治療のプロトコールはまだ無く、各病態に応じた治療が必要とされる。甲状腺クリーゼの治療は①甲状腺ホルモン産生・分泌の減弱、②甲状腺ホルモンの作用減弱、③全身管理、④誘因除去の四本柱で行なう。甲状腺ホルモン産生・分泌の減弱に対しては、抗甲状腺薬・無機ヨード投与を行なう。無機ヨードを投与するこ

とによって, 甲状腺ホルモンの分泌が抑えられる. 10mg/日のヨードが投与されれば甲状腺ホルモンの分泌, 産生は抑制され, 急速に甲状腺ホルモンは下降する. 代謝亢進, 下痢などによる吸収不全を考慮し, 100mg/日以上ヨードを与える. また escape 現象にも注意が必要である¹³⁾. 抗甲状腺剤は甲状腺ホルモンの合成を阻害する. 当院では全例チアマゾール (MMI) が使用されていた. MMI には注射剤があり, 意識障害や嘔吐などの消化器症状がある際にも使用できる. また MMI はプロピオチオウラシル (PTU) よりもホルモン合成抑制作用自体が強力であるといわれている. PTU は末梢で T4 から T3 の変換抑制作用をもつため第一選択にしている施設もある. β 遮断薬は甲状腺ホルモンの作用を減弱する. プロプラノロールが一般的に用いられる. 気管支喘息など β 遮断薬に対する禁忌がある際には, β_1 選択性のあるアテノロールやメトプロロールを用いる. しかし β 遮断薬投与による心停止例も報告されており¹⁴⁾, 慎重に投与されることが必要である. また, 甲状腺クリーゼ時, 生体は極度のストレスにさらされていると同時に, ステロイドホルモン代謝が亢進し, 相対的副腎不全状態にあると考えられる. このため, 副腎皮質ステロイド剤の投与も行なう. ヒドロコルチゾンには末梢組織における T4 から T3 への転換の抑制も期待できる. 本症例でも 60% の症例で副腎皮質ステロイド剤の投与が行われていた. 当院では幸い全例救命できた. 2 日以内の症状改善が予後に左右するとも言われている¹¹⁾. 当院での救命率が高かった理由として迅速な診断と治療, また各病態に対応できる専門医が多く存在しており, 連携医療を潤滑に行っていることなどが大きい要因と考えられた.

結 語

日本甲状腺学会が 2008 年に提示した「甲状腺クリーゼの診断基準」は診断に有用である. 中枢神経症状の出現は重篤化や後遺症を残す可能性もあり注意を要する. 今後は重症度分類の可否, 治療内容のプロトコールの確立などが課題であると思われる.

参考文献

1) 高須信行: 内分泌・代謝疾患: 内分泌クリーゼ・臨床医

- 26: 1367-1369, 2000.
- 2) Burch HB and Wartofsky L: Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin N Am* **22**: 263-277, 1993.
 - 3) The Guideline Committee for Thyroid Storm of Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (2008) Diagnostic criteria for thyroid storm.
 - 4) Nelson NC and Becker WF: Thyroid crisis: diagnosis and treatment. *Ann Surg* **170**: 263-273, 1969.
 - 5) 赤水尚史: 甲状腺クリーゼ—わが国の診断基準作成. *内科* **100**: 882-885, 2007.
 - 6) 赤堀弘, 原田ゆかり: 緑内障発作を契機に, 精神症状で発症した甲状腺クリーゼの 1 例. *臨床と研究* **85**: 1619-1624, 2008.
 - 7) 幸喜毅: 甲状腺クリーゼの臓器症状の病態生理 (2) 循環器症状と治療. *日本内分泌学会雑誌* **84**: 401, 2008.
 - 8) 鈴木敦詞, 伊藤光泰: 甲状腺クリーゼの臓器症状の病態生理 (1) 意識障害・消化器症状. *日本内分泌学会雑誌* **84**: 400, 2008.
 - 9) Swinburne JL and Kreisman SH: A rare case of subacute thyroiditis causing thyroid storm. *Thyroid* **17**: 73-76, 2007.
 - 10) Poggi M, Monti S, Pascucci C, Toscano V: A rare case of follicular thyroid carcinoma in a patient with thyrotropin-secreting pituitary adenoma. *Am J Med Sci* **337**: 462-465, 2009.
 - 11) 高須信行: 内分泌疾患の救急時の対応 診断と治療 甲状腺クリーゼ. *日本内科学会雑誌* **87**: 1075-1079, 1998.
 - 12) 北島孝一, 花房俊昭: 甲状腺クリーゼと粘液水腫クリーゼ. *日本内科学会雑誌* **84**: 2388-2393, 1999.
 - 13) Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG: Iodine-induced hypothyroidism. *Thyroid* **11**: 501-510, 2001.
 - 14) Dalan R and Leow MK: Cardiovascular collapse associated with beta blockade in thyroid storm. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **115**: 392-396, 2007.

Treatment and Prognosis of 20 Thyroid Crisis Cases : Analysis Using Diagnostic Criteria for Thyroid Crisis

Nozomi Domeki, Tsuyoshi Monden, Mihoko Matsumura, Hiroaki Shimizu, Shiori Ikeda, Atsuko Sukegawa,
Kazunori Yanagi, Chie Aoki, Yoshiaki Kawagoe, Hiroyuki Kase, Kikuo Kasai

*Department of Endocrinology and Metabolism, Dokkyo Medical University School of Medicine,
Mibu, Tochigi 321-0293, Japan*

The Japan Thyroid Association established diagnostic criteria for thyroid crisis in 2008. Using these criteria, we analyzed 20 cases clinically diagnosed as thyroid crisis and treated in our hospital from April 2004 to March 2009. All patients had Basedow's disease at the basal disease. The causes were irregular compliance or interruption of treatment (9 cases), infection (6 cases), diabetic ketoacidosis (3 cases), emotional stress (2 cases), stroke (1 case), and trauma (1 case). Fifteen cases were confirmed as thyroid crisis, 1 case was suspected as thyroid crisis, and 4 cases were rejected as thyroid crisis according to the diagnostic criteria. Central nervous symptoms were observed in 11 cases, and tachycardia (over 130 beats/min) in 12 cases in the definitive and suspicious cases, although there were no central

nervous symptoms or tachycardia in the excluded cases. Thiamazole was administered to all patients. In addition, iodine (13 cases), β -blocker (17 cases), and corticosteroids (12 cases) were administered. All patients were recovered. Irregular internal use, stopping treatment, and infection were likely to induce thyroid crisis. In particular, central nervous symptoms and tachycardia were important factors for diagnosis. As 6 serious cases with aftereffect were diagnosed as definitive cases of thyroid crisis according to the new criteria, these new criteria may be useful to predict the prognosis.

Key words : thyroid crisis, Basedow's disease, diagnostic criteria