

**甲状腺クリーゼ
診療ガイドライン 2017
Digest 版**

編集

日本甲状腺学会・日本内分泌学会

「甲状腺クリーゼの診療ガイドライン作成と全国疫学調査」委員会

(*委員長・責任者、**副責任者)

赤水尚史 ^{*1)}	和歌山県立医科大学 内科学第一講座
磯崎 収 ¹⁾	東京女子医科大学内科学(第二)
飯降 直男 ¹⁾	高島平中央総合病院 糖尿病・内分泌・代謝内科
佐藤 哲郎 ^{**1)}	群馬大学大学院医学系研究科 内分泌代謝内科学
鈴木 敦詞 ¹⁾	藤田保健衛生大学 内分泌・代謝内科学
坪井久美子 ¹⁾	東邦大学大森病院 糖尿病・代謝・内分泌センター
脇野 修 ¹⁾	慶応義塾大学 腎臓内分泌代謝内科
幸喜 毅 ²⁾	名嘉村クリニック 糖尿病・甲状腺センター
門伝 剛 ²⁾	もんでん内科クリニック
大谷 肇 ³⁾	香里ヶ浜大谷ハートクリニック
手良向 聡 ³⁾	京都府立医科大学大学院医学系研究科生物統計学
金本 巨哲 ⁴⁾	大阪市立総合医療センター内分泌内科
古川 安志 ⁵⁾	和歌山県立医科大学内科学第一講座

任期

- 1) 2006年1月-現在
- 2) 2006年1月-2012年7月
- 3) 2009年1月-現在
- 4) 2011年1月-現在
- 5) 2012年1月-現在

序文

『甲状腺クリーゼの診療ガイドライン作成と全国調査』班は、2012年5月に診断基準(第2版)を発表し、2016年12月に英文診療ガイドライン2016(Endocrine J 2016, 63, 1025-64)発表しました。それらに引き続いて、2017年9月に『甲状腺クリーゼの診療ガイドライン2017』(南江堂)を上梓しました。そのDigest版(簡略版)を作成しましたので、本学会ホームページにてPDFファイルとして公開します。近く始まる甲状腺クリーゼの「多施設前向きレジストリー研究」にもご活用ください。なお、Digest版(簡略版)は下記の内容からなっています。

(2018年2月)

目次

1. 甲状腺クリーゼ診断基準（第2版）
2. 甲状腺クリーゼ診療ガイドライン2017 ステートメント一覧
3. 甲状腺クリーゼ診療アルゴリズムの解説
4. 診療アルゴリズム図表

甲状腺クリーゼの診断基準(第2版)

【定義】

甲状腺クリーゼ (Thyrotoxic storm or crisis) とは、甲状腺中毒症の原因となる未治療ないしコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し、これに何らかの強いストレスが加わった時に、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により複数臓器が機能不全に陥った結果、生命の危機に直面した緊急治療を要する病態をいう。

【必須項目】

甲状腺中毒症の存在（遊離T3および遊離T4の少なくともいずれか一方が高値）

【症状】（注1）

1. 中枢神経症状（不穏、せん妄、精神異常、傾眠、けいれん、昏睡、Japan Coma Scale (JCS) 1以上またはGlasgow Coma Scale (GCS) 14以下）
2. 発熱（38°C以上）
3. 頻脈（130回/分以上）（心房細動では心拍数で評価する）
4. 心不全症状（肺水腫、肺野の50%以上の湿性ラ音、心原性ショックなど重度な症状、NYHA分類 4度またはKillip クラスIII以上）
5. 消化器症状（嘔気・嘔吐、下痢、黄疸 [血中総ビリルビン値 > 3 mg/dL]）

甲状腺クリーゼの診断基準(第2版)

【確実例】

必須項目および以下を満たす(注6)。

- a. 中枢神経症状＋他の症状項目1つ以上、または、
- b. 中枢神経症状以外の症状項目3つ以上

【疑い例】

- a. 必須項目＋中枢神経症状以外の症状項目2つ、または
- b. 必須項目を確認できないが、甲状腺疾患の既往・眼球突出・甲状腺腫の存在があつて
確実例条件のaまたはbを満たす場合(注6)

注1:明らかに他の原因があつて発熱(肺炎、悪性高熱症など)、意識障害(精神疾患や脳血管障害など)、心不全(急性心筋梗塞など)や肝障害(ウイルス性肝炎や急性肝不全など)を呈する場合は除く。しかし、このような疾患の中にはクリーゼの誘因となるため、クリーゼによる症状か単なる併発症か鑑別が困難な場合は誘因により発症したクリーゼ症状とする。このようにクリーゼでは誘因を伴うことが多い。甲状腺疾患に直接関連した誘因として、甲状腺剤の服用不規則や中断、甲状腺手術、甲状腺アイソトープ治療、過度の甲状腺触診や細胞診、甲状腺ホルモン剤の大量服用などがある。また、甲状腺に直接関連しない誘因として、感染症、甲状腺以外の臓器手術、外傷、妊娠・分娩、副腎皮質機能不全、糖尿病ケトアシドーシス、ヨード造影剤投与、脳血管障害、肺血栓塞栓症、虚血性心疾患、抜歯、強い情動ストレスや激しい運動などがある。

注6:高齢者は、高熱、多動などの典型的クリーゼ症状を呈さない場合があり(apathetic thyroid storm)、診断の際は注意する。

2. 甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017 「ステートメント一覧」

番号	項目	ステートメント	推奨の強さ／エビデンスの質
1-1	抗甲状腺薬、無機ヨウ素薬、副腎皮質ステロイド薬、	甲状腺中毒症による多臓器不全に対して抗甲状腺薬、無機ヨウ素薬、副腎皮質ステロイド薬、 β 遮断薬、解熱薬などの治療手段を併用して改善を試みるべきである。	強い／中
1-2	解熱薬による治療	甲状腺クリーゼにおいて、抗甲状腺薬の投与は速やかに行うべきであり、おのこの症例に対してチアマゾール (MMI) またはプロピルチオウラシル (PTU) からより適切なものを選択する。	強い／中
1-3		重症患者においては、意識障害や消化管吸収障害を伴うため経静脈的に MMI を投与することが推奨される。	強い／低
1-4		甲状腺機能亢進症により発症した甲状腺クリーゼにおいて、無機ヨウ素薬は抗甲状腺薬と同時に投与すべきである。	強い／中
1-5		その病因にかかわらず甲状腺クリーゼの患者では、副腎皮質ステロイド薬の投与を行うべきであり、300 mg/日のヒドロコルチゾンまたは 8 mg/日デキサメサゾンを用いる。	強い／中
1-6		アセトアミノフェンを投与して強力に体温を下げるとともに、アイスパックやクーリングブランケットによる物理的冷却を行うことで、甲状腺クリーゼに伴う重篤な発熱に対処すべきである。	強い／低

1-7		重篤な発熱が見られる患者では感染巣の検索を行うとともに、感染症に対する治療を行うべきである。	強い／中
2	血漿交換による治療	甲状腺クリーゼにおける治療的血漿交換（therapeutic plasma exchange: TPE）の相対的な適応は、十分量の抗甲状腺薬、無機ヨウ素薬、副腎皮質ステロイド薬、およびβ遮断薬による甲状腺中毒症に対する薬物治療、ならびにクリーゼの誘因疾患や合併症に対する集学的治療開始 24-48 時間後においても、臨床像の改善がみられない場合である。	弱い／低
3-1	中枢神経症状の治療	甲状腺クリーゼにおける中枢神経症状に対する十分なエビデンスに基づいた治療法は、確立していない。したがって、現時点では各種ガイドラインに準拠した治療が勧められる。精神科、神経内科等の専門医に適宜コンサルトすることが望ましい。	強い／低
3-2		甲状腺中毒症は薬物動態に影響を及ぼし、治療に伴ってこの影響は経時的に変化する。また肝、腎機能障害など臓器障害をしばしば合併するため、個々の症例の病態を考慮して薬剤を選択し、治療効果を観察しながら用量調節すべきである。	強い／低
4-1	頻脈と心房細動の治療	β ₁ 選択性を有するβ遮断薬を第一選択とし、静注製剤ではランジオロール塩酸塩（オノアクト®）もしくはエスモロール塩酸塩（プレビブロック®）を、経口製剤ではβ ₁ 選択性が最も高いとされるビソプロロールフマル塩酸塩（メインテート®）を推奨するが、他のβ ₁ 選択性を有する製剤でもよい。β ₁ 選択性を有さないプロプラノロール塩酸塩（インデラル®）の使用は禁忌とまでは言えないが、推奨しない。具体的には、	強い／低

- I. Killip 分類クラス III 以下の症例で心拍数 ≥ 150 回/分の頻脈を認める場合、ランジオロール塩酸塩（オノアクト[®]）もしくはエスモロール塩酸塩（ブレビブロック[®]）を第一選択とし、心拍数 < 150 回/分であれば β_1 選択性を有する経口製剤の使用、もしくは切り替えを可とする。
- II. Killip 分類クラス IV 症例においても心拍数 ≥ 150 回/分の頻脈を認める場合には、ランジオロール塩酸塩（オノアクト[®]）もしくはエスモロール塩酸塩（ブレビブロック[®]）の使用を考慮する。
- III. ランジオロール塩酸塩（オノアクト[®]）は $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で開始し、心拍数をモニタリングしながら $1-10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で投与量を調整する。エスモロール塩酸塩（ブレビブロック[®]）は最初の 30 秒間で $1 \text{mg}/\text{kg}$ の量を静注し、引き続き心拍数をモニタリングしながら $\leq 150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で投与量を調整する。ビソプロロールフマル塩酸塩（メインテート[®]）は $2.5-5 \text{mg}/\text{日}$ を経口投与する。
- IV. 心拍数は 130 回/分以下を目標とし、心拍数が 80 回/分未満、血圧 80mmHg 未満または Swan-Ganz カテーテルによる心係数が $2.2\text{L}/\text{分}/\text{m}^2$ 以下（Forrester 分類 III ないし IV）となった場合は β 遮断薬の中止を考慮する。
- V. 喘息や慢性閉塞性肺疾患等の呼吸器疾患合併患者の場合はランジオロール塩酸塩（オノアクト[®]）もしくはエスモロール塩酸塩（ブレビブロック[®]）を慎重に投与し、喘息発作が誘発された場合は Ca 拮抗薬であるベラパミル塩酸塩（ワソラン[®]）またはジルチアゼム塩酸塩（ヘルベッサ[®]）へ切

		り替えを考慮する。	
4-2		<p>心房細動を合併する場合、血行動態を改善、維持するため、</p> <p>I. 腎機能に配慮してジギタリス製剤を併用する。使用に際してははじめ 0.125-0.25 mg を緩徐に静注し、中毒症状（高度徐脈、二段脈、多源性心室性期外収縮、発作性心房性頻拍等）の発現に注意しながら維持量を投与する。</p> <p>II. 血行動態が急速に障害された際は、左房内血栓の存在を除外した上で電氣的除細動を行う。</p> <p>III. 電氣的除細動後の洞調律維持のため、クラス Ia, Ic 群抗不整脈薬を使用する。心機能低下例ではアミオダロン塩酸塩（アンカロン®）の使用を考慮する。</p>	強い／低
4-3		心房細動合併例では、脳梗塞発症のリスク評価として用いられている CHADS ₂ スコアに基づいて抗凝固療法を行う。	強い／低
5-1	急性うっ血性心不全の治療	Killip 分類クラス III 以上の心不全では Swan-Ganz カテーテルを挿入し、血行動態を把握することが推奨される。	強い／低
5-2		<p>甲状腺クリーゼの病態を鑑みつつ、「急性心不全治療ガイドライン（2011年改訂版）」に則って治療を行う。具体的には、</p> <p>I. Killip 分類クラス III の心不全の場合、</p> <p>i. 呼吸管理：酸素投与で改善を認めない場合、NIPPV（non-invasive positive pressure ventilation：非侵襲的陽圧換気療法）、さらには気管内挿管による人工呼吸管理を行う。</p>	強い／低

		<p>ii. 薬物治療：フロセミド（静注または持続静注），硝酸薬（舌下，スプレーまたは静注），カルペチリド（持続静注）を投与する。頻脈に対してβ_1選択性の高いβ遮断薬を併用し，心房細動合併例ではジギタリス製剤を併用する。また，高血圧合併症例ではニカルジピン塩酸塩などCa拮抗薬の持続静注を考慮する。これらの治療により改善しない場合は，Killip 分類クラス IV の心不全に対する治療を行う。</p> <p>I. Killip 分類クラス IV の心不全の場合，</p> <p>i. 呼吸管理：Killip 分類クラス III の心不全の場合に準ずる。</p> <p>ii. 薬物治療：カテコラミン製剤を使用する（収縮期血圧 70-90mmHg の場合，ドブタミンもしくはドパミン 5-20 μg/kg/分，心原性ショックや収縮期血圧 70 mmHg 以下の場合は，ノルエピネフリン 0.03-0.3 μg/kg/分を併用する。心拍数\geq150 回/分の頻脈を認める場合には，短時間作用型β_1選択性を有するβ遮断薬静注製剤（ランジオロール塩酸塩もしくはエスモロール塩酸塩）の使用を考慮し，心房細動合併例ではジギタリス製剤を併用する。</p>	
5-3		カテコラミン製剤を最大投与量投与しても改善を認めない場合には，不可逆性の多臓器不全が進行する前に人工心肺を積極的に用いるべきである。	強い／低
6-1	消化器症状と肝障害の治療	下痢・嘔気・嘔吐などの消化器症状は甲状腺中毒症に由来するが，同時に心不全、中枢神経疾患、消化管感染の症候でもある。消化管感染症があれば，甲状腺中毒症の治療に並行してその治療を行う。	強い／低
6-2		大量の副腎皮質ステロイド薬投与や凝固障害合併例、集中治療室（Intensive	強い／低

		care unit: ICU) での長期人工呼吸管理は消化管出血のリスクとなり、それによる死亡率が高くなるためプロトンポンプ阻害薬 (PPI) やヒスタミン H ₂ 受容体拮抗薬 (H ₂ ブロッカー) などの胃酸分泌抑制薬の投与を勧める。	
6-3		黄疸の有無にかかわらず甲状腺クリーゼで認める肝障害の原因として、甲状腺中毒症による直接的な肝細胞障害や心不全、肝胆道系感染症、薬剤性肝障害などが挙げられる。全国疫学調査では血中総ビリルビン値 3.0 mg/dL 以上で予後不良であったことから、肝障害の原因の検索と原疾患があればその治療、さらに急性肝不全に対する TPE を含む積極的治療を推奨する。	強い/低
7-1	集中治療室入室基準と合併症の治療	全ての甲状腺クリーゼ患者に対し、ICU 入室が推奨される。致死的合併症であるショック、DIC、多臓器不全 (multiple organ failure) が認められるときは、速やかに ICU に入室させるべきである。	強い/低
7-2		全国調査の結果より APACHE II スコア 9 以上は ICU の適応が推奨される。	強い/低
7-3		DIC はしばしば甲状腺クリーゼに合併しやすい。全国調査の結果から甲状腺クリーゼに合併する DIC は致死的になることが明らかとなっているので、集中的な治療が必要である。	強い/低
8	予後予測	甲状腺クリーゼの予後は、APACHE II スコアもしくは SOFA スコアで予測可能である。	強い/低
9-1	発症の予防と根治的治療の役割	服薬アドヒアランス不良な抗甲状腺薬治療中の患者では、甲状腺クリーゼ発症に留意すべきである。	強い/低
9-2		甲状腺クリーゼの鎮静化後には再発防止の観点から、アイソトープ治療や甲状腺手術といった根治的治療の適応を考慮すべきである。	強い/低

10	診療アルゴリズム	<p>発熱、頻脈に加えて複数の臓器症状（意識障害、うっ血性心不全、あるいは消化器症状・黄疸）を主訴とする患者が救急外来を受診した場合に、甲状腺腫、眼球突出、手指振戦などの理学的所見、バセドウ病の加療歴、あるいは甲状腺疾患の家族歴の有無などから甲状腺クリーゼの可能性がないか、まず疑うことが重要である。次に甲状腺クリーゼの診断基準に照合し、クリーゼ確実例、あるいは疑い例と診断された場合には、集中管理治療が可能な専門施設へ搬送する。</p>	強い／低
----	----------	---	------

3. 甲状腺クリーゼ診療アルゴリズムの解説

甲状腺クリーゼの早期診断の第一歩として、発熱、洞性頻脈や頻拍性心房細動、うっ血性心不全、意識障害、あるいは嘔気・嘔吐、下痢や肝機能障害などの消化器症状を主訴とする患者が、内科、救急部、あるいは循環器科を受診した際に、特に複数の臓器症状を同時に認めた場合には、甲状腺クリーゼの可能性がないか疑うことが重要である。バセドウ病の加療歴や家族歴、甲状腺腫や甲状腺血管雑音、眼球突出、手指振戦、著明な体重減少、またクリーゼの誘因があれば、クリーゼの可能性がより高くなる。こうした症例に遭遇した場合には、ABCDE (airway, breathing, circulation, dysfunction of central nervous system, and exposure & environmental control) 評価と初期治療を開始した上で、患者の状態が甲状腺クリーゼ診断基準 (1, 2) に合致するか評価を行う。患者の全身状態は、動脈血ガス分析、心電図、胸部レントゲン、検尿、血算、凝固、生化学的検査で評価する。高熱があれば、血液、尿、喀痰の培養検査を提出する。意識障害があれば、頭部 MRI や造影剤を使わない単純 CT を実施する。その結果、甲状腺クリーゼ疑いと診断された場合には、遊離 T3、遊離 T4、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、ならびに抗 TSH 受容体抗体 (anti-TSH receptor antibody, TRAb) を至急測定する。院内緊急検査が不能な場合は、この時点で専門施設への搬送を考慮する。ベッドサイドにおける甲状腺超音波検査における甲状腺内血流量の増加は、基礎甲状腺疾患としてバセドウ病を疑う所見である。稀に甲状腺クリーゼの基礎疾患となる破壊性甲状腺炎であれば、原則 TRAb は陰性である。検査の結果、甲状腺ホルモン高値 (重症例では T4 から T3 への変換が抑制されるため T3

が正常な場合があるので注意する)、TSH 測定感度以下、TRAb 陽性であれば、バセドウ病による甲状腺クリーゼ確実例、あるいは疑い例に該当するので、集中治療が可能な専門施設に搬送する(図1)。

専門施設にクリーゼ確実例・疑い例が搬送された場合には、まず二次 ABCDE 評価を行う。ICU 入室の判断基準となる APACHE II スコアを算出するため、バイタルサインの確認 (Glasgow coma scale, GCS、体温、血圧、心拍数、呼吸数)、動脈血液ガス分析 (pH、PaO₂、HCO₃⁻、A-aDO₂)、電解質 (Na、K、Cl)、血算 (Hct、WBC)、年齢、および慢性病態ポイントを計算する(3)。その結果、スコア ≥ 9 であれば、ICU 管理を推奨する。こうした評価に並行して、甲状腺中毒症に対する治療、すなわちアイスパックや冷却毛布による全身冷却やアセトアミノフェン投与を行い、十分量の抗甲状腺剤、無機ヨード、および副腎皮質ステロイド剤の投与を開始する(図2-4、表1-2)。

ICU 入室後、集中治療医は、内分泌専門医や各臓器専門医にコンサルトし、多臓器不全の評価と治療を行う。また、甲状腺クリーゼの誘因となった疾患の有無を検索し、誘因が明らかとなれば、それに対する特異的な治療を開始する。意識障害やけいれんを認める場合には、クリーゼの誘因ともなりうる脳血管障害、髄膜炎、代謝異常、あるいは中毒などの鑑別診断は必須であり、それと同時に不穏やけいれんに対する治療を行う(図2、表3)。

心拍数 150/分以上の洞性頻脈や頻拍性心房細動を認める場合には、レートコントロール目的で、 $\beta 1$ 選択性短時間作動型 β 遮断薬 (喘息や閉塞性肺疾患患者では慎重投与) やジギタリス製剤を投与する。血行動態が急速に障害された際は、左房内血栓の存在を除外した上で電氣的除細動を行う。また CHADS₂ スコア

≥1であれば、抗凝固療法を開始する。うっ血性心不全合併例では、Swan-Ganz カテーテルによる心機能評価が推奨され、Killip 分類 III 度の場合、利尿薬、硝酸剤、hANP による治療を開始し、Killip 分類 IV 度の心不全では、カテコラミン製剤により昇圧を行うが、反応が乏しい場合には、人工心肺の導入が必要となる(図 2, 表 4, 図 5)。意識障害を認め、総ビリルビン値>5.0 mg/dl、またはヘパラスチンテスト<30%、動脈血ケトン体比<0.7 であれば急性肝不全と診断され、持続濾過透析を併用した血漿交換の絶対的適応である(図 6)。

また、disseminated intravascular coagulation (DIC)、急性腎不全、横紋筋融解症、あるいは adult respiratory distress syndrome (ARDS)などを合併した場合、これら合併症に対する集学的治療を行う(表 5)。前述のように、このような激しい甲状腺中毒症、ならびに誘因疾患や合併症に対する集学的治療を行っても全身状態が 24~48 時間以内に改善を認めない場合には、血漿交換を推奨する。この際、循環動態が安定しない場合は、持続濾過透析の併用を行う(図 2, 表 6)。

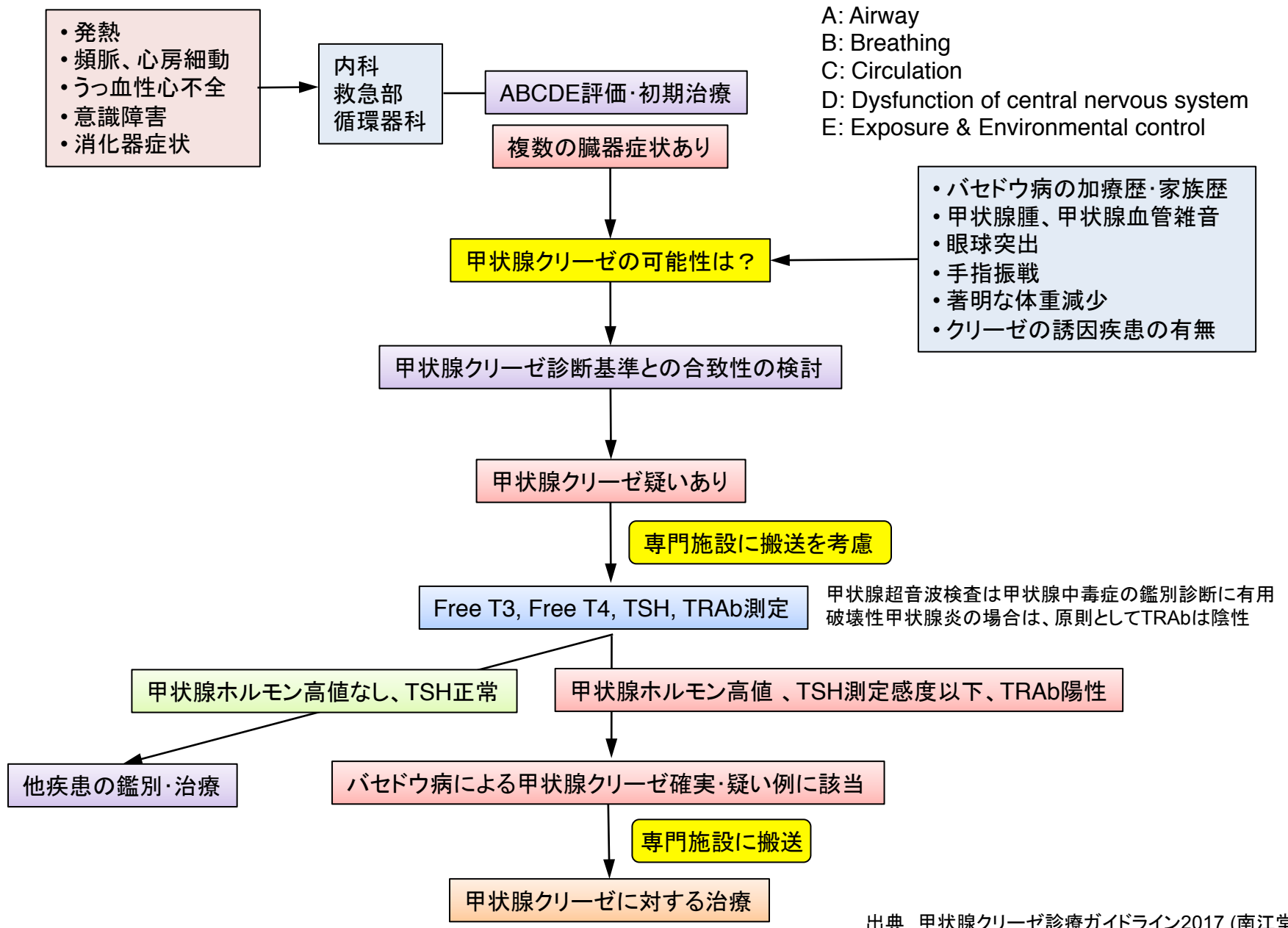
全国疫学調査の解析結果から、治療開始前の甲状腺クリーゼ患者の APACHE II スコアあるいは SOFA スコア(4)は、予後を推定する基準として有用である (1) (図 2, 7)。

参考文献

1. Akamizu T, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 22:661, 2012

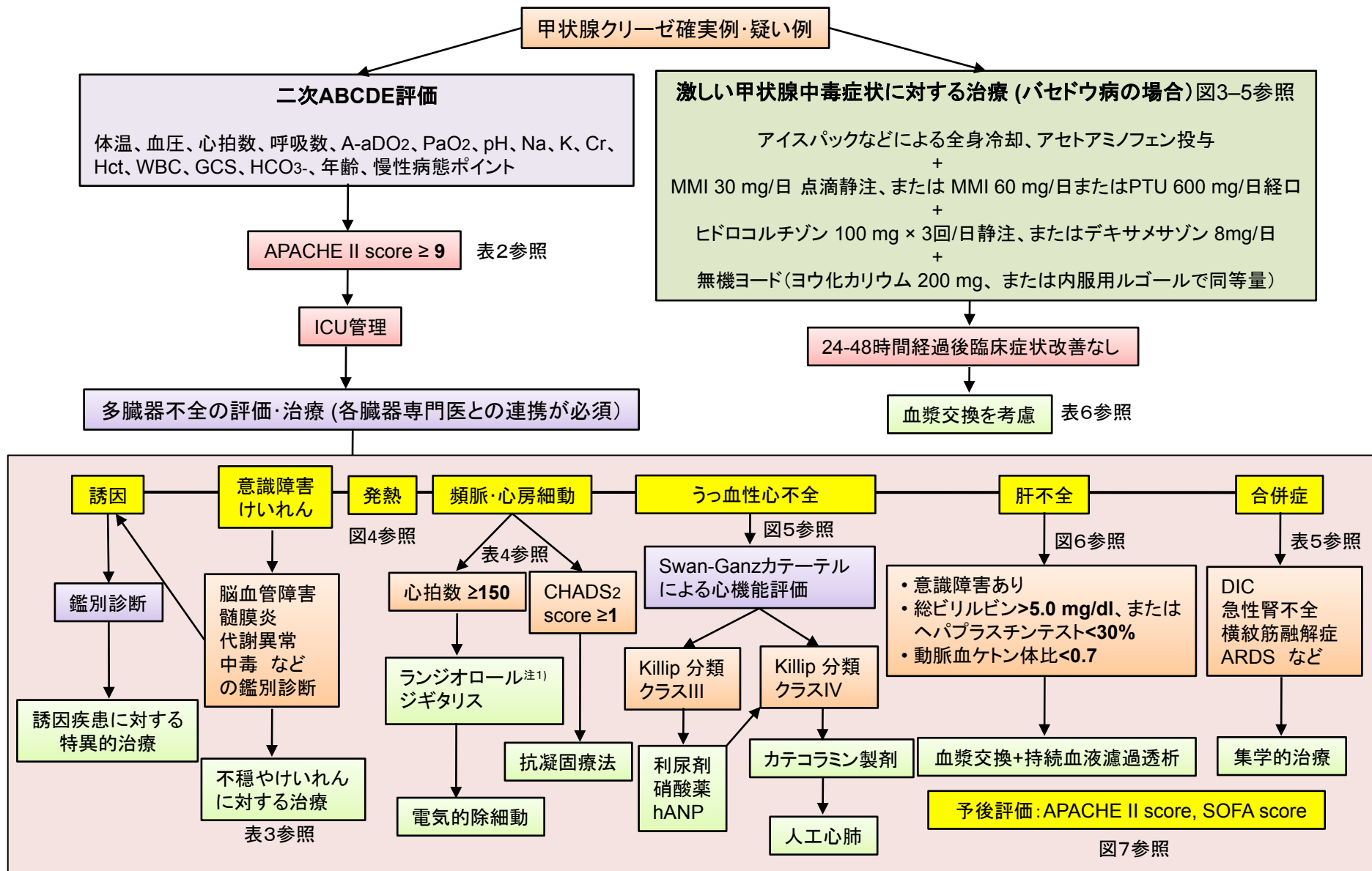
2. Burch HB, et al. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22:263, 1993
3. Knaus WA, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818, 1985
4. Vincent JL, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22: 707, 1996

図1 甲状腺クリーゼを疑った際の診断プロセスと専門施設への搬送基準のアルゴリズム



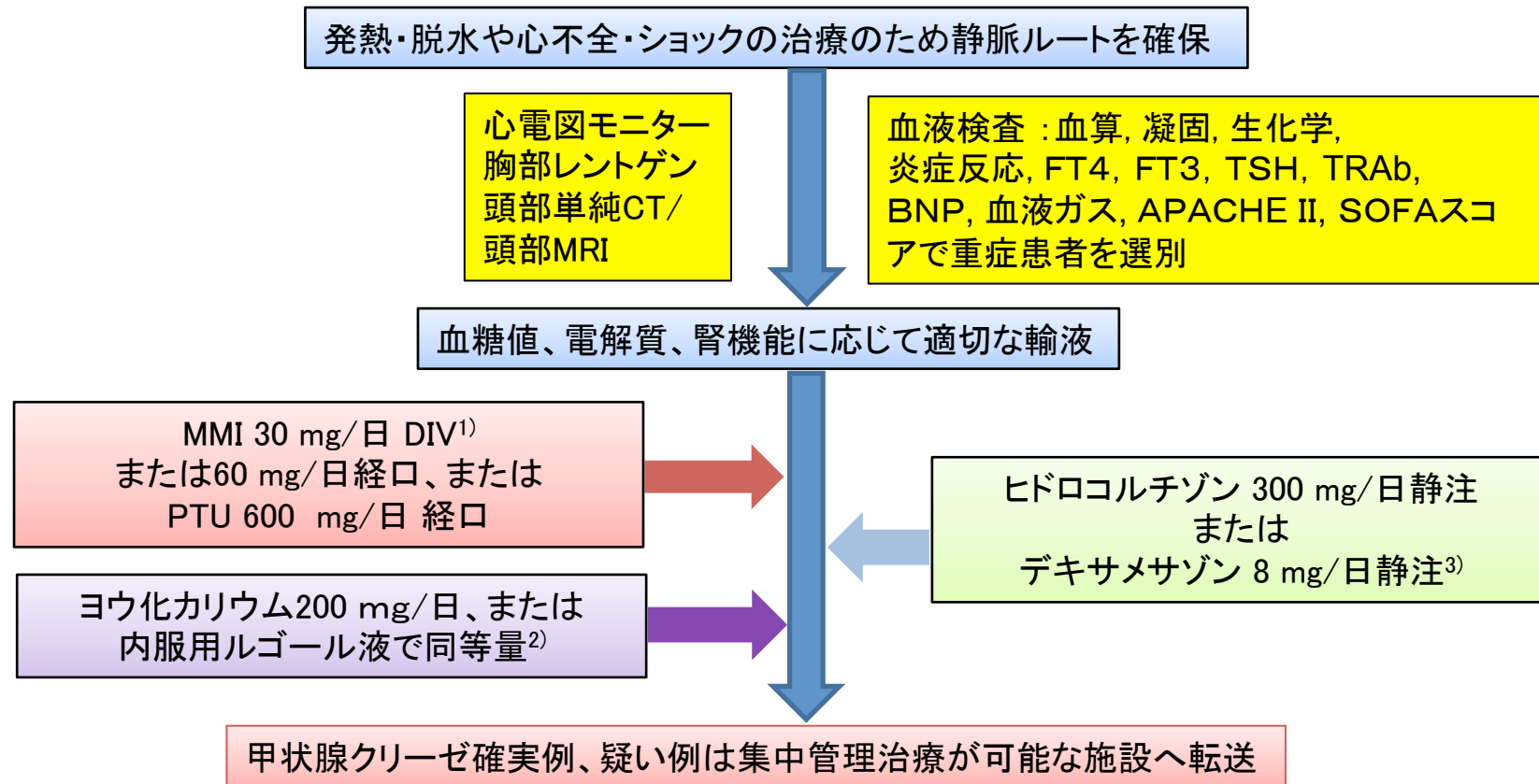
出典 甲状腺クリーゼ診療ガイドライン2017 (南江堂)

図2 バセドウ病による甲状腺クリーゼの包括的治療アルゴリズム



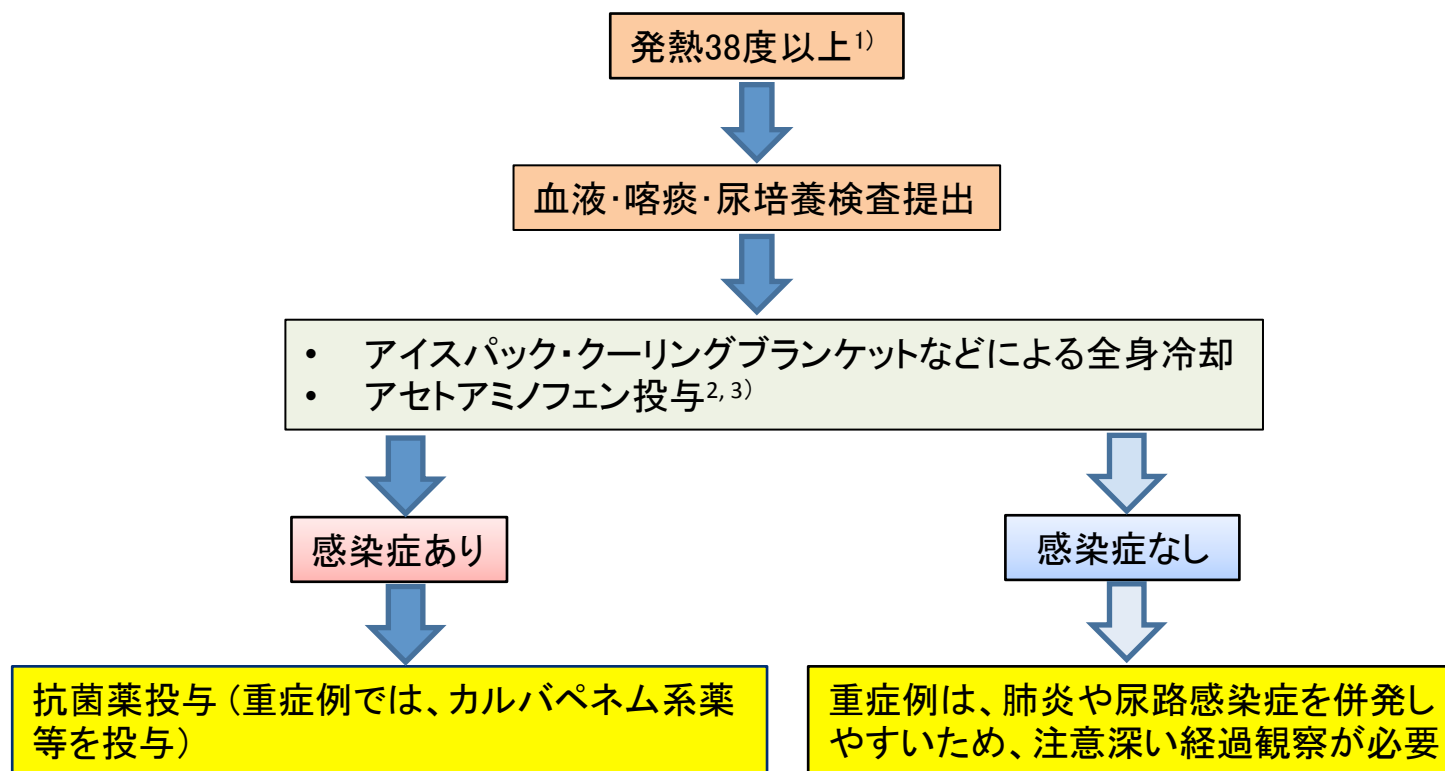
注1) 心拍数≥150/分かつKillip分類クラスIII以上の場合、短時間作用型静注製剤を第一選択とし、心拍数<150/分となれば経口製剤に切り替えることも可とする。Killip分類クラス IVにおいても心拍数≥150/分の頻脈を認める場合には、短時間作用型静注製剤の使用を考慮する。

図3 バセドウ病による甲状腺クリーゼにおいて推奨する画像検査・血液検査、ならびに初期治療



- 1) 意識障害患者や消化管機能不全患者では、MMIの注射薬が望ましい。入手不能の場合は、経口、胃管、または経腸投与する。
- 2) 無機ヨードの必要量は20 mg程度と推定されるが、十分量を確保するため一日あたり200 mg以上を投与する。有機化されるのを防ぐため、抗甲状腺薬投与後1時間以上あけるとの記載が成書にあるが、ヨード自体に有機化抑制作用があるため重症患者では速やかに投与すべきである。
- 3) ヒドロコルチゾン100 mgを8時間ごとに静注、またはデキサメサゾンを8 mgを静注する。

図4 甲状腺クリーゼにおける発熱に対する治療のシエーマ



- 1) 発熱のコントロールは、中枢神経系および循環器系への負荷を軽減するため重要である。
- 2) アセトアミノフェン以外のNSAIDsは、サイロキシン結合グロブリンに作用して遊離甲状腺ホルモンの上昇をきたす可能性があり、使用を控える。また解熱剤投与は、誘因となった感染症による発熱をマスクする可能性があるため、注意して使用する。
- 3) アセトアミノフェン製剤は経口ではカロナール[®]、注射製剤ではアセリオ[®]静注液、坐薬ではカロナール[®]坐薬小児用等があり、経口カロナール[®]発熱に対する成人量である1回500 mg、1日1,500 mgより開始し、適宜調整する。

図5 甲状腺クリーゼにおける急性うっ血性心不全の治療アルゴリズム

- Killip分類クラス III以上の心不全の場合、Swan-Ganz (SG)カテーテルを挿入し、血行動態を把握することが推奨される。SGカテーテルによる循環動態把握ができない場合には、身体所見の把握、胸部レントゲンや心臓超音波検査等を行うことにより循環動態を総合的に判断し、治療を開始する。

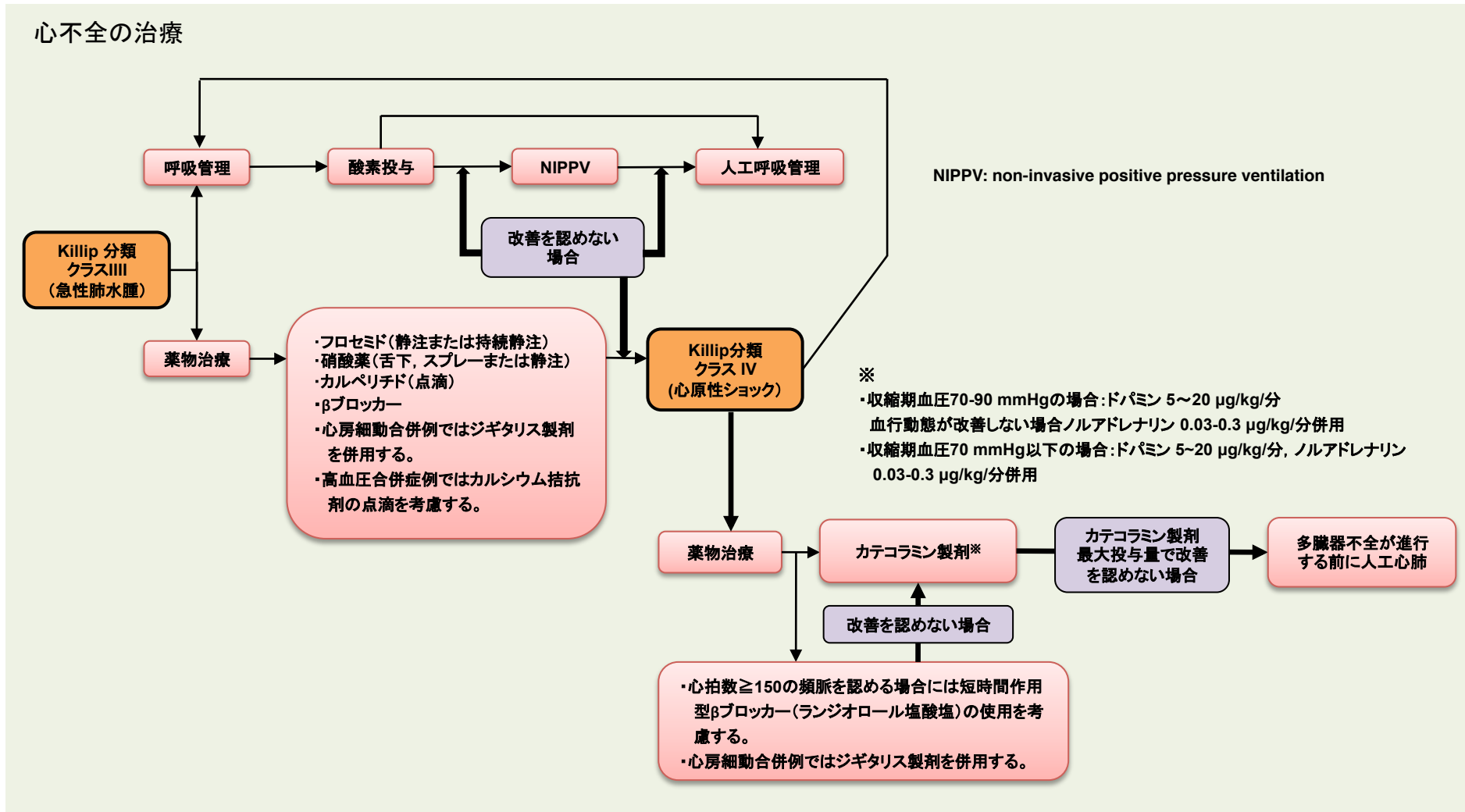


図6 甲状腺クリーゼにおける急性肝不全に対する治療的血漿交換(TPE)の適応

- 全国疫学調査において、使用された薬剤によって、肝障害と予後に差はなかった。
- 総ビリルビン値 > 3.0 mg/dLでは、重症度が高い傾向があったが、多臓器不全による上昇の可能性もあり、ビリルビン値単独では、TPEの適応は決められない。
- 肝不全合併クリーゼにおけるTPEの適応は、急性肝不全における適応*に準ずる。

* 日本アフェリシス学会アフェリシスマニュアル(改訂第3版)

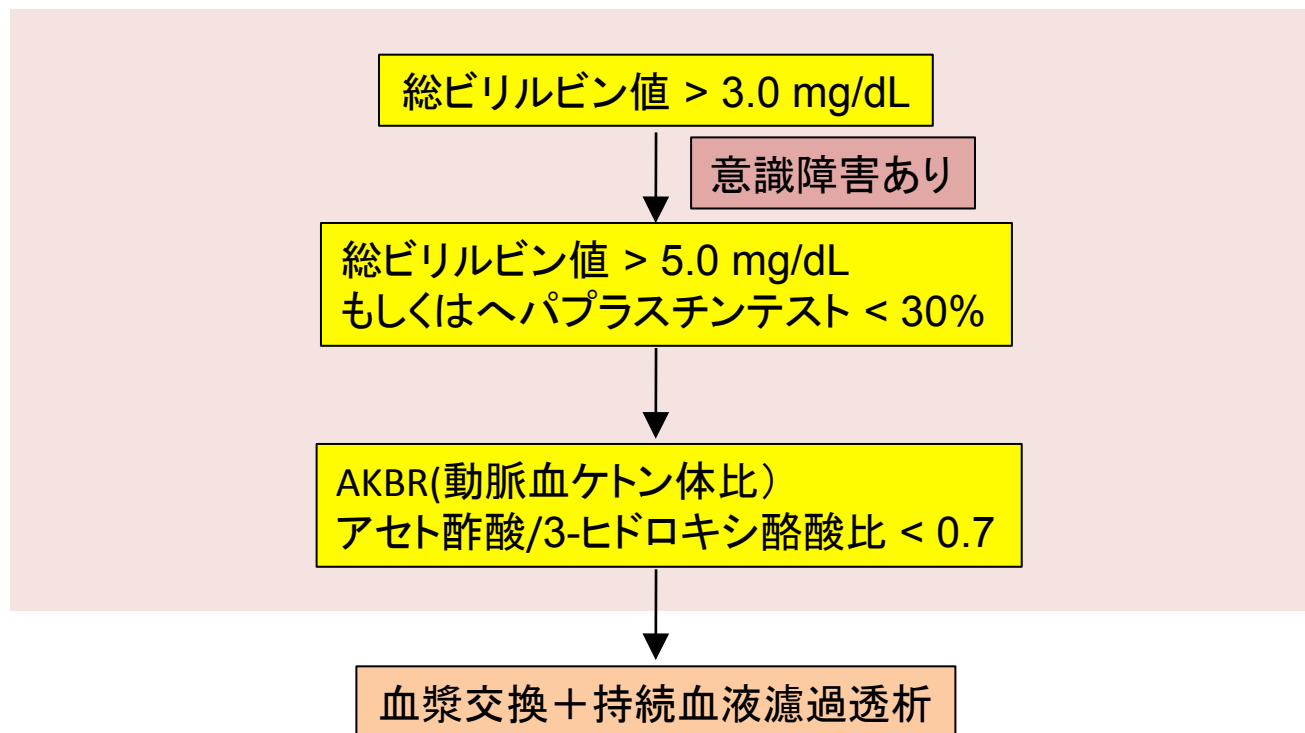


図7 全国疫学調査における甲状腺クリーゼの予後規定因子に関するコメント

- 全国調査の解析結果より、クリーゼの重症度規定因子、死亡規定因子、および後遺症規定因子が、下図のように同定された。
- 中枢神経症状、甲状腺機能、心機能(ショック)に加え、腎機能、DICに留意すべきである。
- 腎機能障害に関しては、甲状腺機能亢進によるクレアチニン代謝異常などの影響もあり、生存例平均値 0.54 ± 0.02 mg/dL、死亡症例でも平均値 0.81 ± 0.09 mg/dLであった。したがって、血清クレアチニン値が正常でも、経過中の変化に十分注意する必要がある。

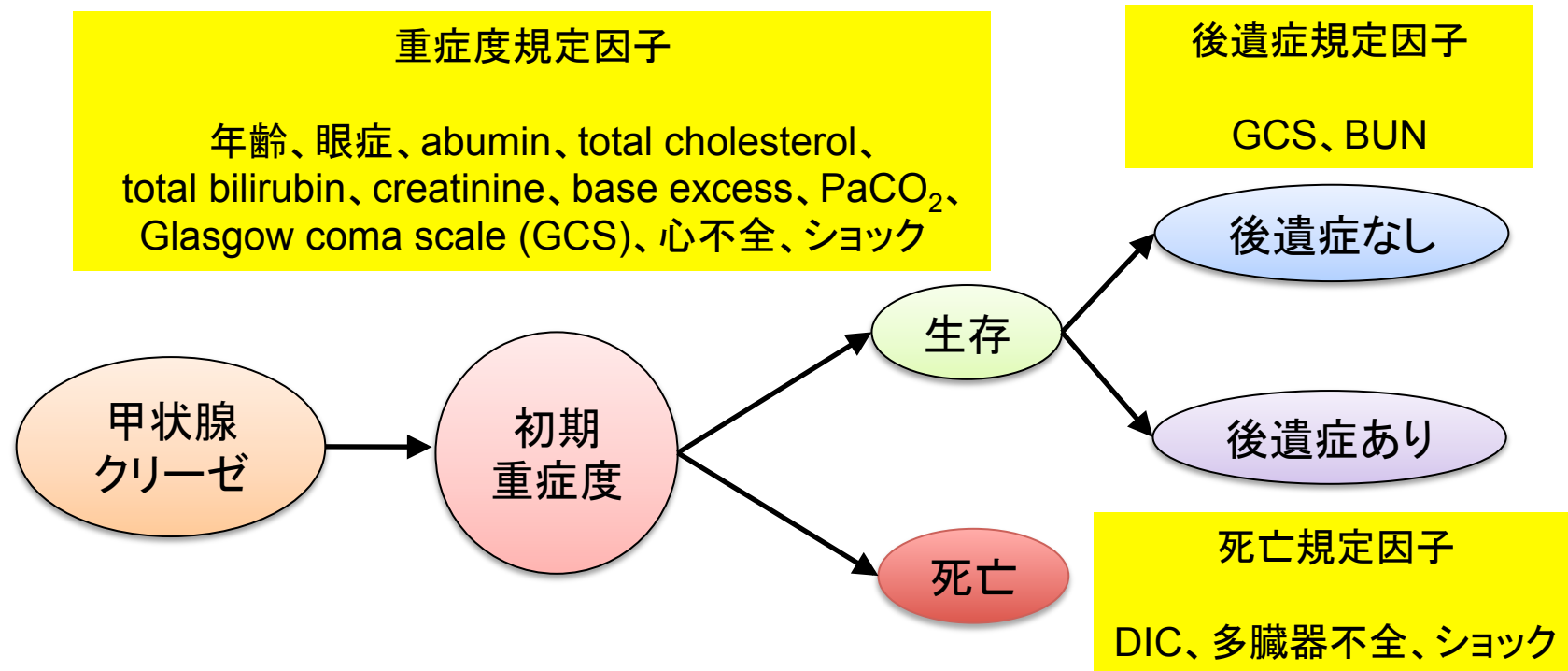


表1 甲状腺クリーゼにおける抗甲状腺薬、無機ヨウ素薬、副腎皮質ステロイド薬治療に関するコメント

- 甲状腺クリーゼ治療における抗甲状腺薬、無機ヨード、および副腎皮質ステロイドに関して、薬剤選択や適正使用量に関する明確なエビデンスはない。
- 全国疫学調査症例の検証の結果、メチマゾール(MMI)はプロピルチオウラシル(PTU)同様に有用であった。重症例では、経静脈的にMMIを投与することを推奨する。
- 無機ヨウ素薬は、甲状腺クリーゼの予後を改善する可能性があり、速やかに使用すべきである。
- 重症例では、副腎皮質ステロイド薬を十分量投与すべきである。

表2 全国疫学調査結果より推奨される集中治療室入室の診断基準、ならびに播種性血管内凝固症候群(DIC)、多臓器不全(MOF)に対する対処

- 生命を脅かすショック、DIC、MOFを合併した甲状腺クリーゼ患者は、集中治療室で管理する。
- APACHE IIスコア9以上の患者は、集中治療室での管理を考慮する。
- DICを合併した甲状腺クリーゼ患者の死亡率は高いので、DICの治療が必要である。
- 甲状腺クリーゼはしばしば多臓器不全に落ちるので、注意が必要である。

表3 甲状腺クリーゼにおける中枢神経症状に対する治療

- 甲状腺クリーゼによる中枢神経症状に対するエビデンスに基づいた薬物療法は存在しない。
- 全国疫学調査において、使用された向精神薬の種別によって、予後に差はなかった。
- クリーゼにおける中枢神経症状に対する治療は、各ガイドライン*に準拠する。

* 日本精神科救急学会 精神科救急医療ガイドライン(2015年)
日本神経学会 てんかん治療ガイドライン(2010年)

中枢神経症状に対する治療

- 不穏、せん妄、精神障害
経口摂取可能:リスペリドン、オランザピン
経口摂取不能:ハロペリドール静注あるいは点滴静注
- 傾眠・昏睡
鑑別診断と原疾患の治療
- 痙攣
ジアゼパム静注
てんかん重積状態:フォスフェニトイン静注

表4 甲状腺クリーゼにおける頻脈と心房細動(Af)の治療

	心拍数 < 150		心拍数 ≥ 150	
	Killip ≤ III	Killip IV	Killip ≤ III	Killip IV
Af (-)	ランジオロール塩酸塩、 もしくは 経口β ₁ ブロッカー (ビソプロロールフマル塩酸塩は心不全の適応もあり)	使用しない	ランジオロール塩酸塩	ランジオロール塩酸塩の使用を考慮
Af (+)	上記に加え、腎機能に注意してジギタリス製剤を併用			

- 全国疫学調査において、心拍数150以上の場合には重症化・死亡の転帰を取りやすい。
- β遮断薬は、静注製剤は短時間作用型でβ₁選択性を有するランジオロール塩酸塩もしくはエスマロール塩酸塩の使用を推奨する。経口製剤では、β₁選択性が最も高いとされるビソプロロールフマル塩酸塩を推奨するが、他のβ₁選択性を有する製剤でもよい。プロプラノロール塩酸塩の使用は禁忌とまでは言えないが、推奨しない。
- 喘息や重篤な慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患合併患者の場合、喘息発作がなければランジオロール塩酸塩を慎重投与する。ただし喘息発作が誘発された場合には、ベラパミル塩酸塩、またはジルチアゼム塩酸塩に切り替える。
- 心拍数は ≤ 130/分を目標とし、心拍数が < 80/分、血圧 < 80 mmHg、またはSwan-Ganzカテーテルによる心係数が2.2 L/分/m²以下となった場合にはβブロッカーを中止する。
- Af合併例で、左房内血栓の存在が除外でき血行動態が急速に悪化する場合は、電氣的除細動を考慮する。
- 電氣的除細動後の洞調律維持のために、クラスIaまたはIc抗不整脈薬を使用する。ただし心機能低下例では、アミオダロン塩酸塩の使用を考慮する。
- CHADS₂スコア(うっ血性心不全/高血圧/75歳以上/糖尿病は1点、脳梗塞や一過性脳虚血発作の既往がある場合は2点)に基づき、2点以上の場合には、抗凝固療法を行う。ヘパリンとワルファリンカリウムを併用し、PT-INRが治療域に到達すればヘパリンは中止する。

表5 甲状腺クリーゼにおける播種性血管内凝固症候群(DIC)の診断と治療に関するコメント

- DICの全国調査における死亡率は、厚生労働省の診断基準で60%前後であり、致死的な合併症といえる。
- 全国調査において、甲状腺クリーゼのDIC合併率は9.27%であったが、DIC合併症例の死亡率は45.5%であり、DICの有無は死亡率と有意に相関していた。(p<0.0001)
- 甲状腺クリーゼにおけるDICの診断には、早期診断を重視して日本救急医学会による「急性期DIC診断基準」を用いる。甲状腺クリーゼ症例では、SIRSの基準を2項目(体温および心拍数)満たすことが多い。したがって、甲状腺クリーゼはDICに移行しやすいことを念頭におくべきである。

◆ 急性期DIC診断基準(日本救急医学会編より抜粋) 4点以上でDIC

スコア	SIRS項目*	血小板数(/mm ³)	PT比	FDP (μg/mL)
1点	3項目以上陽性	12万 > ≥8万 または 24時間以内に30%以上の減少	≥1.2	25 > ≥10
2点				
3点		8万 > または 24時間以内に50%以上の減少		≥25

* SIRS(全身性炎症反応症候群)の基準 3項目以上でSIRS

体温 > 38°Cあるいは < 36°C
心拍数 > 90/分
呼吸数 > 20回/分あるいは PaCO ₂ < 32 mmHg
白血球数 > 12,000/mm ³ あるいは < 4,000/mm ³ 、あるいは幼若球数 > 10%

表6 甲状腺クリーゼに対する治療的血漿交換(TPE)の有用性と適応に関するコメント

- TPEにより、甲状腺ホルモンの除去、甲状腺ホルモン結合蛋白の補充が可能であり、またカテコラミン、サイトカイン、あるいはTRAbの除去が可能であることも示唆されている。
- 多くの症例をまとめた近年のreview (*Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2011; 15: 522-531)において、TPEの有用性が報告されているが、一部無効例や死亡例の報告もあり。
- 国内TPE施行クリーゼ文献例(1983-2015)の死亡率: 17.4% (11/63)
- TPE施行全国疫学調査クリーゼ例の死亡率: 37.5% (6/16)
- 米国透析学会ガイドラインにおける甲状腺クリーゼに対するTPEの推奨レベル:
Grade 2C: Weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence
Category III: Optimum role of apheresis therapy is not established. Decision making should be individualized.

1) 絶対的適応: 急性肝不全合併例(図6参照)

2) 相対的適応: 図2の治療開始24-48時間後においてもコントロール不能の甲状腺中毒症