

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09616

研究課題名(和文) 小児バセドウ病に対するコレステロール吸収阻害剤併用療法の多施設ランダム化比較試験

研究課題名(英文) A prospective randomized control study of combination therapy with methimazole and a cholesterol absorption inhibitor as for the initial treatment of childhood-onset Graves disease

研究代表者

長崎 啓祐 (Nagasaki, Keisuke)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：70419315

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：中等度以上の甲状腺機能亢進を呈する小児バセドウ病新規発症例に対して、抗甲状腺剤であるチアマゾール(MMI)とコレステロール吸収阻害剤の併用療法が初期治療として有用であるかを国内、国外を通じ始めてランダム化比較試験を行った。目標症例数を70名と設定したが、現在までに51名がエントリーされている。研究開始当初は26施設が参加していたが、現在は41施設が参加し、研究体制は整っているが、残念ながら目標症例数に至っていない。中間解析は行わずに、このまま研究期間を延長して継続する予定である。

研究成果の概要(英文)：For the first time worldwide, a randomized controlled trial was initiated to determine whether the combination therapy of methimazole, an antithyroid agent, and a cholesterol absorption inhibitor was useful as an initial therapy for patients with a new onset of childhood Graves' disease with moderate-to-severe hyperthyroidism. The target number of patients was 70 patients, with 51 patients having been enrolled so far. At the beginning of the trial, 26 facilities were included for participation, but currently, 41 facilities are included, and the research protocol is in place. However, the target number of patients has not been reached. Therefore, we plan to extend the research period, without continuing the interim analysis.

研究分野：内分泌学

キーワード：バセドウ病 ランダム化比較試験 介入研究 メチマゾール コレステロール吸収阻害剤

1. 研究開始当初の背景

バセドウ病は、甲状腺のびまん性腫大を有する後天性自己免疫性甲状腺機能亢進症であり、TSH 受容体抗体が、甲状腺細胞の TSH 受容体に結合し、持続的に甲状腺ホルモン産生が増加する病態である。15 歳未満の発症は数%程度であるが、小児内分泌疾患として頻度が高く、小児内分泌医であれば、診断・治療に携わる機会も多い。

バセドウ病の治療に関しては、日本甲状腺学会がエビデンスに基づいたバセドウ病の治療を目指して「バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006」を作成し、2011 年に改訂版が作成された。その中で、小児は特殊なバセドウ病患者に分類され、治療に抵抗性で投薬期間も長くなる傾向があり、治療し難いとされている。国内において小児バセドウ病に対して、エビデンスとなる多数例による臨床試験の報告がないものの、日本小児内分泌学会薬事委員会と日本甲状腺学会小児甲状腺疾患診療委員会が中心となり、実質的にはエキスパートオピニオンである小児期発症バセドウ病に対する診療ガイドラインが 2008 年に作成されていた。(現在は、小児期発症バセドウ病診療ガイドライン 2016 が発表されている)

バセドウ病の初期治療は、抗甲状腺薬による薬物治療が原則である。本邦で使用可能な抗甲状腺薬にはチアマゾール (MMI) とプロピルチオウラシル (PTU) の 2 薬剤があり、甲状腺機能亢進症に対する有効性と副作用の観点から、MMI を第 1 選択薬とすることが推奨されている。

近年、小児バセドウ病に対し PTU による重症肝障害の副作用が海外で報告され、日本甲状腺学会からも小児バセドウ病に PTU を使用することは、出来るだけ避けるよう注意喚起されている。従って、小児バセドウ病の初期治療として MMI が唯一の治療薬となっている。

MMI では、さまざまな副作用が報告されており、皮疹、単関節痛、筋肉痛などの軽症のものから、無顆粒球症、重症肝障害、多発性関節炎など重篤なものまで多岐にわたっている。また、その投与量と副作用の出現頻度の関連性が報告されており¹⁾、成人においては、副作用軽減のために甲状腺機能亢進症の程度に応じた MMI の初期治療量、軽度および中等度では、MMI 15 mg/日から、重度では MMI 30 mg/日が推奨されている。こうした成人の重症度に応じた初期投与量には、エビデンスとなる論文が存在する。

小児でも中等度以上の甲状腺機能亢進症の症例では、MMI 1 mg/kg/日、軽症例では MMI 0.5 mg/kg/日から開始するのが妥当とされていたが、この投与量と安全性、有効性に関するエビデンスとなる報告は存在しない。体重換算の投与を推奨する上述の小児治療ガイドラインでは成人に比し比較的高用

量の MMI が投与され、副作用の出現も懸念される。

コレステロール吸収阻害剤 (コレステラミン、コレステミド) は甲状腺ホルモン機能に影響を与える薬剤としても知られている。第一に、この薬剤は甲状腺ホルモンの腸管からの再吸収を抑制し、甲状腺機能を低下させることが報告されている。甲状腺ホルモンは脂溶性ホルモンであり、一部は肝臓から腸管へ排泄され、腸管から再吸収される。第二に、成人バセドウ病患者に対する抗甲状腺剤とコレステロール吸収阻害剤の併用療法は、抗甲状腺剤単独療法に比べて、速やかに甲状腺機能を正常化する。また甲状腺機能亢進状態では、腸肝循環が増加し、腸管での甲状腺ホルモンの再吸収が亢進している。

小児期発症バセドウ病患者に対するコレステロール吸収阻害剤併用療法の報告は、我々の施行したパイロット研究のみである (Takakuwa S, Clin Pediatr Endocrinol. 2014 Jan;23(1):17-25)。コレステロール吸収阻害剤は腸管から吸収されないため安全性が高く、小児にも投与可能な薬剤である。実際、家族性高コレステロール血症では小児期の本剤の使用が日本国内、米国関連学会で推奨されている。上述した理論的基盤、成人の先行するパイロット検討からは、コレステロール吸収阻害剤併用により MMI の投与量を減らすことが可能と考えられる。PTU が新規に使用できない現状、MMI での投与量依存性の副作用の存在を考えると、小児においてより少量の MMI 投与量により治療する試みは重要かつ必須の臨床研究と考えられる。小児期発症のバセドウ病に対して、MMI とコレステロール吸収阻害剤の併用療法の有用性に関して的確に計画されたランダム化比較試験の実施が強く望まれる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、中等度以上の甲状腺機能亢進を呈する小児バセドウ病新規発症例に対して、抗甲状腺剤であるチアマゾール (MMI) とコレステロール吸収阻害剤の併用療法が初期治療として有用であるかを国内、国外を通じ始めてランダム化比較試験により検討することである。現在、小児バセドウ病患者に対する初期治療として、プロピルチオウラシル (PTU) が副作用のために新規に使えない状況にあり、MMI による薬物治療が唯一の選択肢である。MMI は、用量依存性の副作用が報告されており、小児バセドウ病に対する MMI の初期治療の安全性を高めるためには、MMI の初期治療量を減量することが望まれる。我々のパイロット研究やコレステロール吸収阻害剤の小児への安全性などからこの研究を考案した。

3. 研究の方法

研究代表者および研究分担者を中心とした計 27 施設の医療機関において、新規発症の小児バセドウ病患者のうち、中等度以上の甲状腺機能亢進患者 (FT4 5.0 ng/dL 以上) および登録時の暦年齢 10 歳以上 16 歳未満を対象とし、1)MMI 低用量群 (0.5 mg/kg/日、上限 15 mg/日)、2)MMI 低用量 + コレステロール吸収阻害剤 (コレステミド 1000 mg/日) 4 週間の併用群の 2 群に無作為に割り付けを行い、ランダム化比較試験を行う。

試験デザイン：介入試験、並行群間比較、ランダム化、実薬・標準治療対照。
登録・割付は、大学病院臨床試験アライアンス (University Hospital Clinical Trial Alliance (UHCT Alliance)) のホームページ上でオンラインにて行う。
主要評価項目：4 週時点での血清遊離サイロキシン (FT4) 値と遊離トリサイロニン (FT3) の正常化率を 2 群間で比較検討する。

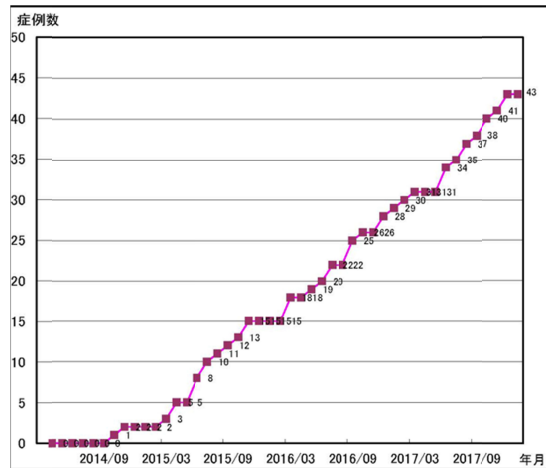
副次アウトカム評価：1) 甲状腺機能亢進症状軽快までの期間、2) FT3 と FT4 の減少化率、3) 8、12、24 週時点での FT3 と FT4 の正常化率、4) TRAb 定量値、総コレステロール、血清 CPK 値、胆汁酸、25 水酸化ビタミン D の変化とした。

目標症例数の設定：パイロット研究の結果から、低用量群の FT3 正常化率を 0.25、併用群を 0.6、低用量群と併用群の症例数の比 1、実施可能な集積症例数を 25-50 症例/群と想定し、有意水準両側 0.05 の検出力を算出した。検出力 80% の場合の各群の症例数は 31 例となり、脱落例を考慮し、合計で 70 例と設定した。本研究は、UMIN 臨床試験登録システムに 2014.6 に登録した (UMIN000014383) 臨床研究参加施設/研究代表者一覧 (2018.3)

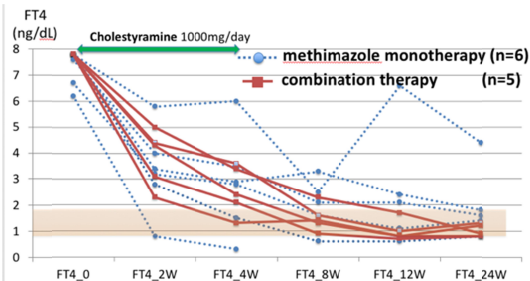
研究参加施設(予定も含む)	所属/職名	研究責任医師
1 新潟大学医学部総合病院	小児科/講師	長崎 啓祐
2 東京都立小児総合医療センター	内分泌代謝科/部長	長谷川 行洋
3 大阪大学医学部附属病院	小児科/助教	窪田 拓生
4 富崎大学医学部附属病院	看護学科/教授	澤田 浩武
5 山形大学医学部附属病院	小児科/助教	沼倉 尚彦
6 東京医科歯科大学医学部附属病院	小児科/講師	鹿島田 健一
7 慶応義塾大学病院	小児科/教授	長谷川 泰延
8 神奈川県立こども医療センター	内分泌代謝科/部長	至谷 浩二
9 聖マリアンナ医科大学病院	小児科/講師	曾根田 舜
10 磐田市立総合病院	小児科/部長	遠藤 彰
11 あいち小児保健医療総合センター	内分泌代謝科/医長	濱島 崇
12 名古屋市立大学病院	小児科/准教授	水野 晴夫
13 京都府立医科大学附属病院	小児科/助教	森 潤
14 長崎大学病院	小児科/准教授	伊達木 澄人
15 久留米大学病院	小児科/助教	八ツ賀 秀一
16 群馬大学医学部附属病院	小児科/助教	大津 義晃
17 金沢医科大学病院	小児科/講師	伊藤 順康
18 順天堂大学医学部附属順天堂医院	小児科/准教授	森名 英典
19 東邦大学医療センター大森病院	小児科/准教授	佐藤 真理
20 愛媛大学医学部附属病院	地域小児・保健医療学講座 (小児科) / 准教授	竹本 幸司
21 信州大学医学部附属病院	小児科/助教	原 洋祐
22 国立病院機構 四国こどもとととの医療センター	小児内分泌内科/医師	三好 達也
23 岩手医科大学附属病院	小児科/医師	和田 泰裕
24 東北大学病院	小児環境医学分野/教授	藤原 豊磨
25 北海道大学医学部附属病院	小児科/助教	中村 明枝
26 東京ベイ・浦安市川医療センター	小児科医長	小野 真
27 北見赤十字病院	小児科非常勤医師 (日本赤十字北海道看護大学臨床医学領域教授)	伊藤 善也
28 大阪母子医療センター	副院長	位田 忍
29 浜松医療センター	小児科医長	佐野 伸一朗
30 旭川医科大学病院	小児科/講師	棚橋 祐典
31 山梨大学医学部附属病院	小児科/助教	矢ヶ崎 英晃
32 国立成育医療研究センター	内分泌代謝科/部長	堀川 玲子
33 広島大学病院	小児科/講師	岡田 賢
34 滋賀医科大学医学部附属病院	小児科/教授	丸尾 真浩
35 西条中央病院	小児科部長	濱田 淳平
36 大分大学医学部附属病院	小児科/教授	井原 健二
37 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター-内分泌代謝科	内分泌代謝科/部長	井垣 純子
38 伊藤病院	内科	大江 秀美
39 飯田市立病院	小児科/副部長	松浦 宏樹
40 兵庫県立西宮病院	小児科主任部長	高桑 聖
41 国保松戸市立病院	小児科/医長	成瀬 裕紀

4. 研究成果

2014.10.22 に 1 例目のエントリーを行った。その後の症例数の推移を図に示す。



現在までに 51 例エントリーされているが、目標症例数に到達してない状況である。その為、主要評価項目及び副次評価項目の内容については、統計学的な解析を行えず、結果を出すことが不可能である。中間解析は行わず、このまま臨床研究は継続する方針とした。



FT4 (ng/dL)	前	2 week	4 week	8 week	12 week	24 week
単独 (平均, SD)	7.3	3.3, 1.62	2.8, 1.92	2.0, 1.00	2.6, 2.37	2.0, 1.39
併用 (平均, SD)	7.8	3.8, 1.09	2.6, 0.95	1.5, 0.51	1.0, 0.40	1.0, 0.23

当院で登録した 11 例の FT4 の推移を図に示す。

目標症例数に達した時点で解析を行い、成果を論文や学会で公表する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. Takakuwa S, Kina Y. Clinical Trial of Four Weeks of Combination Therapy with Low-dose Methimazole and a Cholesterol Absorption Inhibitor as the Initial Treatment for Childhood-onset Graves' Disease. Clin Pediatr Endocrinol. 2014 Jan; 23(1):17-25. doi: 10.1292/cpe.23.17.
2. 佐々木直, 榎井淳, 佐藤英利, 小川洋平, 伊藤末志, 長崎啓祐. 過成長、骨年齢促

進を呈した乳幼児期発症 Basedow 病の 2 例. 日本甲状腺学会雑誌 6(1):61-64, 2015

〔学会発表〕(計 5 件)

1. 長崎啓祐. TSH 受容体抗体陰性のバセドウ病母体から出生した潜在性甲状腺機能亢進症の乳児例. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会, 福島, 2015.11.7
2. 長崎啓祐. 新生児内分泌疾患をめぐって～新生児甲状腺機能異常～ 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016.4.22
3. 長崎啓祐. 若い先生に「リサーチマインドを」～明日の小児科を築く Physician scientist を～. 日常診療の疑問から始める臨床研究の第一歩. 第 120 回日本小児科学会学術集会. 東京. 2017.4.15
4. 長崎啓祐. 小児バセドウ病に対する多施設共同臨床研究～小児バセドウ病に対するコレステロール吸収阻害剤併用療法の多施設ランダム化比較試験～コスミック研究創成賞 2016 年度授賞講演. 第 60 回日本甲状腺学会学術集会. 別府市, 2017.10.07
5. 長崎啓祐. 小児の甲状腺疾患 Update(教育講演)日本内分泌学会 第 4 回生涯教育講習会. 神戸. 2017.11.26

〔図書〕(計 3 件)

1. 長崎啓祐. 甲状腺機能亢進症. I . 内分泌疾患. 小児疾患診療のための病態生理. (小児内科・小児外科編集委員会共編), 東京医学社, 東京: 小児内科 47 増刊号 394-398, 2015
2. 長崎啓祐. 小児科ケースカンファレンス. 甲状腺機能低下症, 甲状腺機能亢進症. 小児科診療 第 80 巻 増刊号 70(3): 382-387, 2017
3. 長崎啓祐. 日常診療の疑問から始める臨床研究の第一歩. 小児科 58:10, 1255-60, 2017

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等
小児期発症の新規バセドウ病を対象とした多施設共同非盲検ランダム化比較試験
<http://www.basedowabctx.org/index.html>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
長崎 啓祐 (Nagasaki Keisuke)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号: 70419316
- (2) 研究分担者
高桑 聖 (Takakuwa Satoshi)
大阪大学・医学系研究科・招へい教員
研究者番号: 00313643
- (3) 研究分担者
田久保 憲行 (Takubo Noriyuki)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 20306583
- (4) 研究分担者
澤田 浩武 (Sawada Hirotake)
宮崎大学・医学部・教授
研究者番号: 40332895
- (5) 研究分担者
長谷川 行洋 (Hasegawa Yukihiro)
東京都立小児総合医療センター(臨床研究部)・なし・部長
研究者番号: 70172898