潜在性甲状腺機能低下症患者の抑うつに甲状腺ホルモン補充は有効か

五島中央病院　総合内科
山内診療所
作成：古賀　公基
監修：宮崎　岳大

JHospitalist Network Journal club

症例

63歳　男性

　会社の営業部に所属しており,真面目な性格でみんなから信頼されていた

　半年前に別の部署に異動となった。最初は慣れようと頑張っていたが,周囲の同僚と上手くいかず,悩んでいた

　3ヶ月前より,休日にも仕事のことが頭から離れなくなり,夜も眠ることが出来なくなった

食事ものどを通らなくなり,次第に仕事への興味も低下したため,総合内科を受診した

症例

表情は暗く,興味・喜びの減退がある
また,抑うつ気分・意欲低下が,1日中,2週間以上ある

バイタルサイン　BP120/65ｍｍHg,HR64bpm,呼吸数12回/分
身体所見では,特記すべき所見はない

血液検査
末梢血液検査・生化学検査など異常はない
TSH 7.2μIU/mL　FT4 0.98ng/dLと潜在性甲状腺機能低下あり

Clinical Question

抑うつ症状のある潜在性甲状腺機能低下症患者に対して甲状腺ホルモンを投与すべきか？

EBMの５つのステップ

１．患者さんの問題を定式化
２．問題についての情報を収集
３．情報の批判的吟味
４．情報の患者への適応を検討
５．Step1から4の評価

EBMの５つのステップ

１．患者さんの問題を定式化
２．問題についての情報を収集
３．情報の批判的吟味
４．情報の患者への適応を検討
５．Step1から4の評価

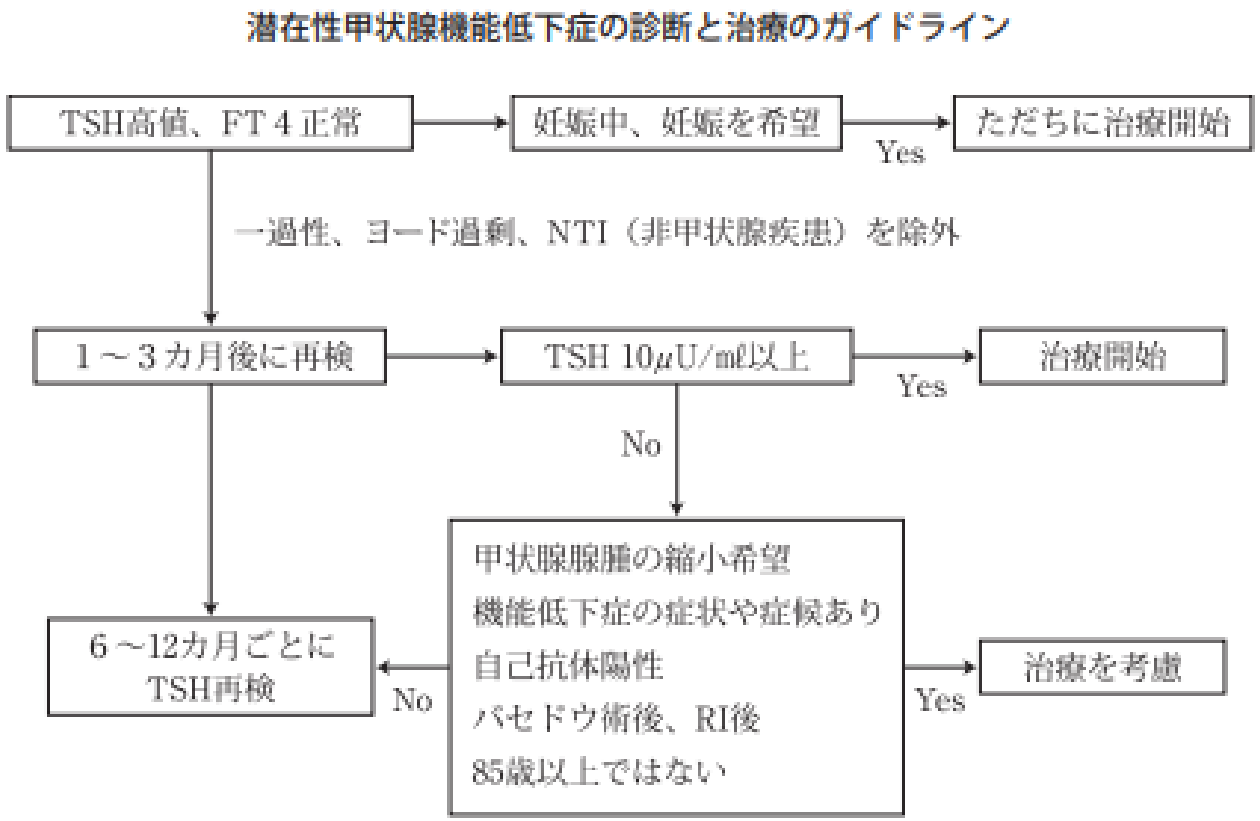
PICO

P： 潜在性甲状腺機能亢進症と抑うつがある患者
I：甲状腺ホルモン補充を行う
C：甲状腺ホルモン補充を行わない
O：抑うつ症状に差異はあるか

EBMの５つのステップ

１．患者さんの問題を定式化
２．問題についての情報を収集
３．情報の批判的吟味
４．情報の患者への適応を検討
５．Step1から4の評価

日本のガイドライン



妊婦,TSH≧10μU/mlの場合は治療を開始

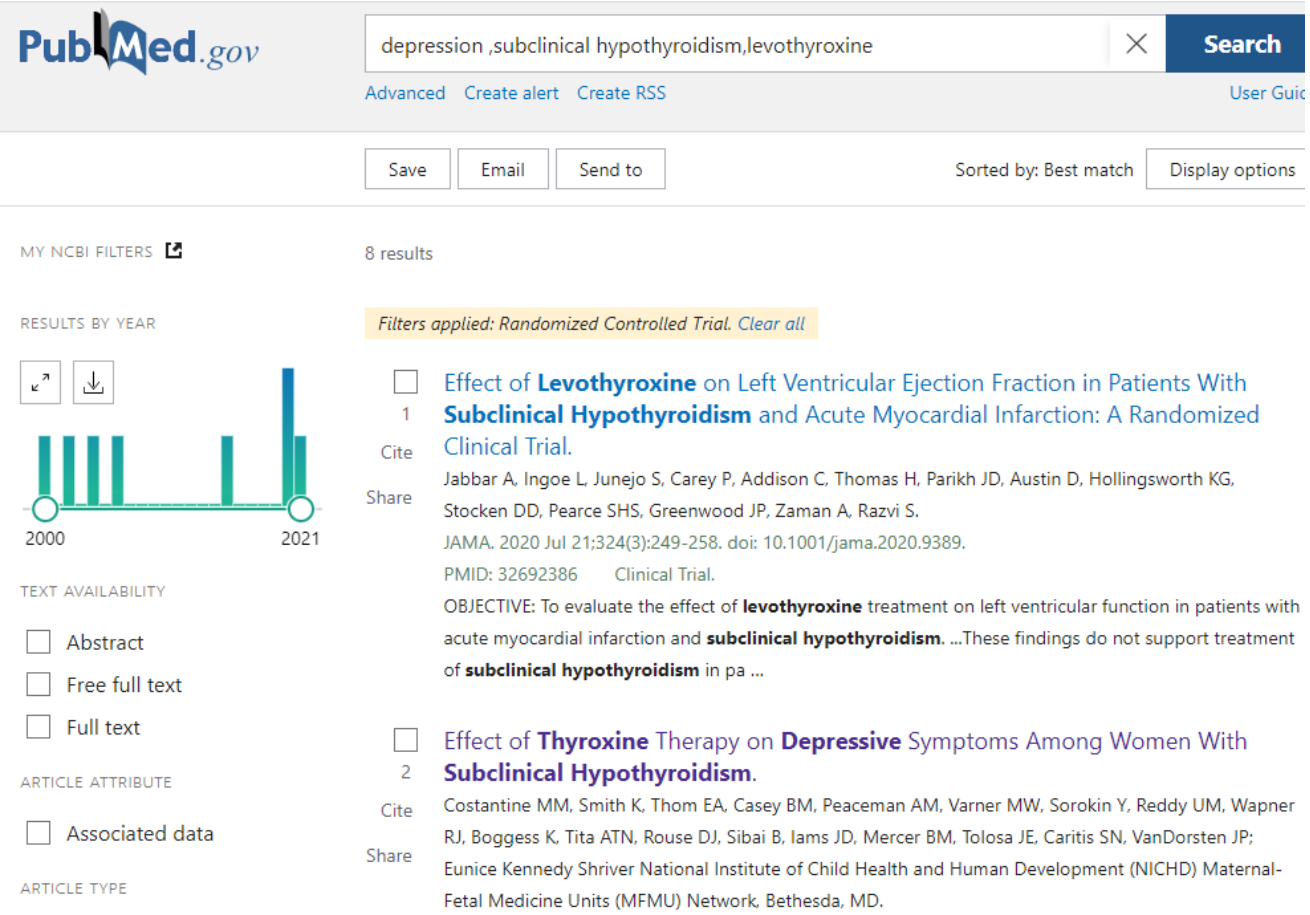
TSH≦ 10μU/mlで症候性の場合治療を考慮となっている

Up To Dateで潜在性甲状腺機能低下症を検索してみた

UpToDate®

- 将来的に顕性甲状腺機能低下症を発症するリスクが高い
- TSH≧10μIU/mLでは心血管系リスクと関連している可能性あり
- 死亡率の上昇に関連している可能性あり
- 流産,児の精神発達障害のリスクとなる可能性あり
- 精神症状と関連している可能性あり
  →大規模なRCTでの明確なエビデンスは得られていない

PubMedで検索してみた



depression ,subclinical hypothyroidism
Levothyroxine

Randomized Controlled Trial

これで検索し2番目の論文を
読んでみることにした

JAMA Network Open

Original Investigation | Diabetes and Endocrinology

Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism

An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial

Lea Wildisen, MSc; Martin Feller, MD; Cinzia Del Giovane, PhD; Elisavet Moutzouri, MD; Robert S. Du Puy, MD; Simon P. Mooijaart, MD; Tinh-Hai Collet, MD; Rosalinde K. E. Poortvliet, MD; Patricia Kearney, MD; Terence J. Quinn, MD; Stefan Klöppel, MD; Douglas C. Bauer, MD; Robin P. Peeters, MD; Rudi Westendorp, MD; Drahomir Aujesky, MD; Jacobijn Gussekloo, MD; Nicolas Rodondi, MD

高齢者の潜在性甲状腺機能低下症の抑うつ症状に対するレボチロキシン療法の影響

2013年4月～2016年10月31日
スイス,オランダの施設

EBMの５つのステップ

１．患者さんの問題を定式化
２．問題についての情報を収集
３．情報の批判的吟味
４．情報の患者への適応を検討
５．Step1から4の評価

論文の背景（1）

・潜在性甲状腺機能低下症は,遊離サイロキシン（FT4）は基準値内甲状腺刺激ホルモン（TSH）は上昇している状態

・潜在性甲状腺機能低下症は女性,高齢者に多く,有病率は10～15％

・EBMの観点から,潜在性甲状腺機能低下症に対しレボチロキシン補充を行うべきでないと推奨されている

・ガイドラインは,TSH≧10mIU/dLの成人,TSH≦10mIU/dLの若年者,症候性,特定の適応症がある場合にレボチロキシンでの治療を推奨

論文の背景（2）

- 抑うつも甲状腺ホルモンの治療が開始される普遍的な要因である

- 最近行われた潜在性甲状腺機能低下症の成人患者におけるレボチロキシン療法に関する４件のメタアナリシスでは抑うつ症状への効果は見られなかったが,サンプルサイズが小さくバイアスがありそうである

- 65歳以上の潜在性甲状腺機能低下症患者に対し施行された*TRUST試験*(※)の補助研究として本研究を行った

- TRUST試験開始時点から本研究は計画されていた

※TRUST試験

ORIGINAL ARTICLE

Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism

David J. Stott, M.B., Ch.B., M.D., Nicolas Rodondi, M.D., Patricia M. Kearney, M.D., Ph.D., Ian Ford, Ph.D., Rudi G.J. Westendorp, M.D., Ph.D., Simon P. Mooijaart, M.D., Ph.D., Naveed Sattar, F.Med.Sci., Carole E. Aubert, M.D., Drahomir Aujesky, M.D., Douglas C. Bauer, M.D., Christine Baumgartner, M.D., Manuel R. Blum, M.D., et al., for the TRUST Study Group*

June 29, 2017
N Engl J Med 2017; 376:2534-2544
DOI: 10.1056/NEJMoa1603825

65歳以上の潜在性甲状腺機能低下症に対するレボチロキシン投与群とプラセボ群で主要評価項目（1年後の甲状腺機能低下症症状スコア,疲労スコア）に有意差は認められなかった

→抑うつ症状に関しては調査されていない

論文のPICO

P：65歳以上の潜在性甲状腺機能低下症のある患者
I：25or50μgのレボチロキシンを投与（TSHレベルの正常化）
C：プラセボ
O：12か月後のGDS-15のスコアに違いがあるか

参加概要

Inclusion criteria

・65歳以上

・3か月以内に2回以上TSHの上昇（4.6-19.9）があり,T4レベルが正常域であった

Exclusion criteria

レボチロキシン・抗甲状腺薬投与・アミオダロン・リチウムの投与

ACS・AMI・膵炎やその他重大な疾患での入院　末期患者

参加概要

対象患者にGDS-15を用い,抑うつ症状をスクリーニング

GDS-15	0-15点
0-2点	正常
3-5点	軽度
6点-	重症

→２点を抑うつ症状のcut off値とする

Primally survey 開始時点と12か月後のGDS-15の比較

Secondly survey 新規の軽度うつ病発症率の比較

GDS-15

No.	質問事項	回答	
1	毎日の生活に満足していますか	いいえ	はい
2	毎日の活動力や周囲に対する興味が低下したと思いますか	はい	いいえ
3	生活が空虚だと思いますか	はい	いいえ
4	毎日が退屈だと思うことが多いですか	はい	いいえ
5	大抵は機嫌よく過ごすことが多いですか	いいえ	はい
6	将来の漠然とした不安に駆られることが多いですか	はい	いいえ
7	多くの場合は自分が幸福だと思いますか	いいえ	はい
8	自分が無力だなあと思うことが多いですか	はい	いいえ
9	外出したり何か新しいことをするより家にいたいと思いますか	はい	いいえ
10	何よりもまず、もの忘れが気になりますか	はい	いいえ
11	いま生きていることが素晴らしいと思いますか	いいえ	はい
12	生きていても仕方がないと思う気持ちになることがありますか	はい	いいえ
13	自分が活気にあふれていると思いますか	いいえ	はい
14	希望がないと思うことがありますか	はい	いいえ
15	周りの人があなたより幸せそうに見えますか	はい	いいえ

1、5、7、11、13 には「はい」0 点、「いいえ」に 1 点を、
2、3、4、6、8、9、10、12、14、15 にはその逆を配点し合計する。
5 点以上がうつ傾向、10 点以上がうつ状態とされている。

（出典：松林公蔵，小澤利男：総合的日常生活機能評価法−Ⅰ評価の方法. d 老年者の情緒に関する評価．　Geriatric Medicine 1994; 32: 541-6. より）

GDS-15スコア
1項目1点の0〜15点で点数化する

2点以下：抑うつ症状がない
3-5点　：軽度の抑うつ症状
6点以上：重度の抑うつ症状

・GDS-15の利点
うつ病の身体症状への依存度が低く,高齢者によく見られるように,慢性身体疾患の患者での使用に有効である

倫理的配慮

Methods

This ancillary study is nested in a large, international study on levothyroxine therapy in older adults with subclinical hypothyroidism (the TRUST trial), which was conducted from April 2013 to October 31, 2016.[6,13] This ancillary study on depressive symptoms was predefined and registered in May 2013 separately from the main TRUST trial.[14] In participants from 2 countries of the TRUST trial, Switzerland and the Netherlands, depressive symptoms were measured at baseline and at 12-month follow-up using the 15-item Geriatric Depression Scale (GDS-15). In a secondary analysis on incidence of mild depression, participants from the TRUST site in Ireland were included. In Ireland, depressive symptoms were measured by using the Center for Epidemiologic Studies Depression 20-item scale (CESD-20). The protocol of the TRUST trial was accepted by the relevant ethics committees and was published previously.[13] Participants provided written consent to participate. The analysis plan for this ancillary study was accepted by the TRUST publication committee. This study followed the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) reporting guideline for clinical trials.[15]

倫理委員会の承認を得ている

結果は妥当か？

The TRUST Trial

The main goal of the TRUST trial was to determine whether levothyroxine provides clinical benefits in older persons with subclinical hypothyroidism.[6] The TRUST trial protocol is available in Supplement 1. In the TRUST trial, patients underwent randomization in a 1:1 ratio, with stratification according to country, sex, and starting dose, with the use of randomly permuted blocks.[6] The study

ランダム割り付け

range (0.4-4.6 mIU/L) in the levothyroxine group. An identical schedule for adjusting the dosage of placebo with mock titration was used to achieve an approximately equal frequency of dosage adjustments between the groups to maintain blinding. The participants, investigators, and treating physicians were unaware of the results of TSH measurements throughout the course of the trial and remained blinded for treatment allocation.[6]

隠蔽化
治療の割り付け

盲検化(患者, 医師,調査者)

結果は妥当か？

Table 1. Characteristics of Participants at Baseline

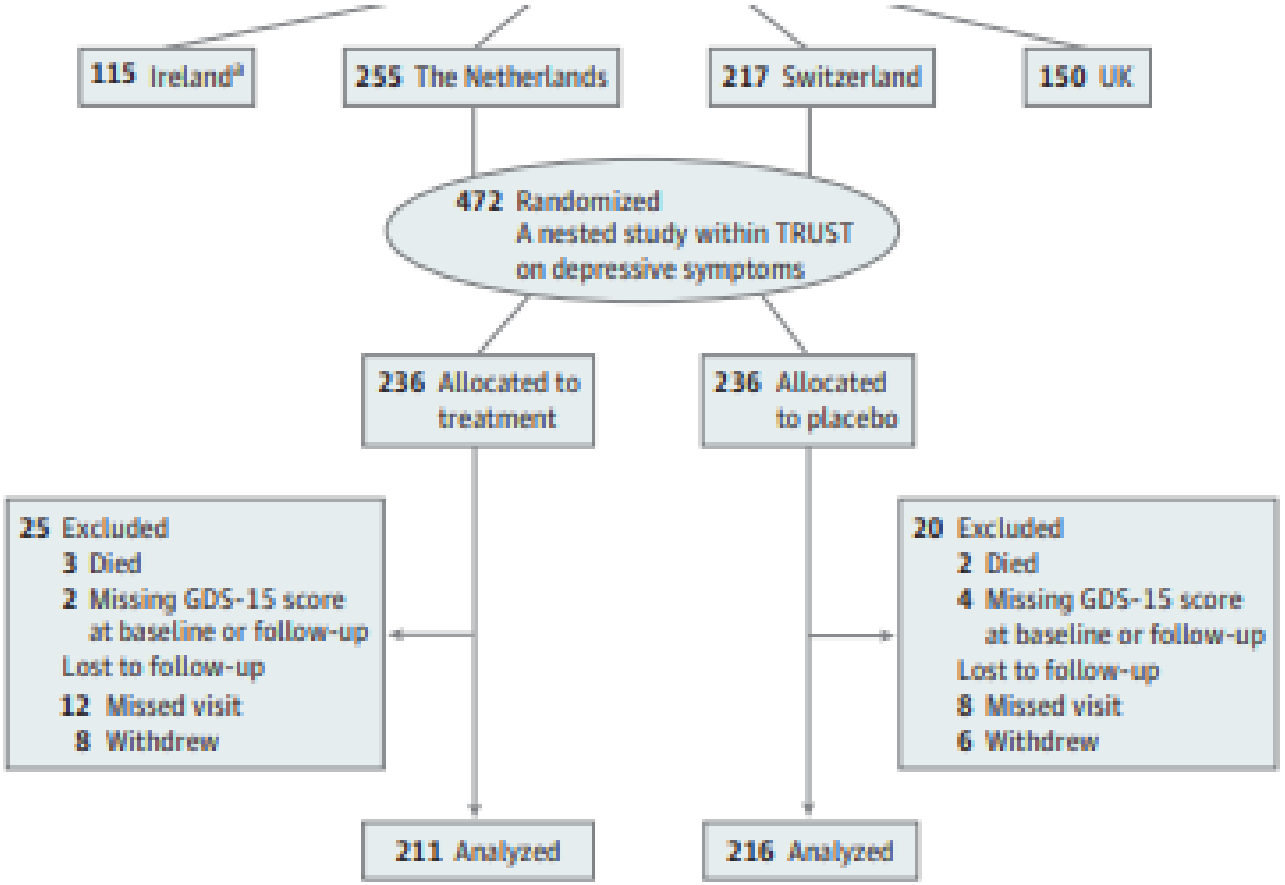
Characteristic	No. (%) Levothyroxine (n = 211)	Placebo (n = 216)
Age, mean (range), y	73.99 (65.37-91.17)	75.04 (65.12-93.40)
Women	118 (56)	121 (56)
Previous medical conditions and clinical descriptors		
Atrial fibrillation	28 (13)	23 (11)
Hypertension	102 (48)	98 (46)
Diabetes	34 (16)	26 (12)
Osteoporosis	26 (13)	31 (15)
Current smoking	18 (9)	19 (9)
Dementia	0	0
Excess alcohol consumption[a]	2 (1)	3 (1)
Antidepressants medication	16 (8)	10 (5)
Mini-Mental State Examination score, mean (SD)	28.52 (1.39)	28.68 (1.42)
Weight		
Mean (range), kg	77.58 (46-150)	76.76 (44-121)
<50 kg	4 (2)	3 (1)
BMI, mean (SD)	27.88 (5.54)	27.60 (4.37)
TSH, mean (SD) [range], mIU/L	6.57 (2.22) [4.60-17.58]	6.55 (2.04) [4.60-17.60]
Free T4, mean (SD) [range], pmol/L	13.69 (1.97) [10.00-20.60]	13.61 (1.86) [9.00-21.90]
GDS-15 score, mean (SD) [range]	1.26 (1.85) [0-9]	0.96 (1.58) [0-12]

Base lineは同等か？

性別
年齢
体重
生活習慣
基礎疾患
血液検査結果
に大差なし

GDS-15は平均１前後で設定

結果は妥当か？



総数472人

介入群　236人→ 211人
対照群　236人→ 216人

脱落45人（追跡率 ≒90.5%）

<u>解析方法</u>
Modified Intention to Treat
サンプルサイズ 427人
α: 0.05(1-Sided)
検出力: 100%

Outcome

Primally survey

Table 2. Difference in GDS-15 Score at 12 Months Between Levothyroxine and Placebo Groups

Mean (SD) GDS-15 score								
Baseline		12 mo						
Levothyroxine (n = 211)	Placebo (n = 216)	Levothyroxine (n = 211)	Placebo (n = 216)	Unadjusted mean difference at 12 mo (95% CI)[a]	*P* value	Mean difference at 12 mo, djusted for age and sex (95% CI)[a]	*P* value	Fully adjusted mean difference at 12 mo (95% CI)[a,b]	*P* value
1.26 (1.85)	0.96 (1.58)	1.39 (2.13)	1.07 (1.67)	0.32 (−0.05 to 0.68)	.09	0.35 (−0.02 to 0.71)	.06	0.15 (−0.15 to 0.46)	.33

Abbreviations: GDS-15, 15-item Geriatric Depression Scale Questionnaire (range, 0-15; higher scores indicate more severe depressive symptoms; minimal clinically important difference, 2 points).

[a] Positive results indicate benefit of placebo.

[b] Adjusted for age, sex, GDS-15 score at baseline, levothyroxine dose at baseline, and country.

<u>介入群と対照群で12か月後のGDS-15に有意差なし</u>

Outcome

Secondary survey

eTable 2 - Secondary Analyses: Incidence of Mild Depression						
	No. of eligible participants *, at baseline		**No. of participants with mild depression†**, at 12 months			
	Levothyroxine	**Placebo**	**Levothyroxine**	**Placebo**	**Odds Ratio (95% CI) ‡**	**P Value**
CH & NL	188	206	10	12	0.87 (0.36 to 2.13)	0.76
CH, NL & IR	235	246	12	12	1.06 (0.45 to 2.49)	0.89

* Participants with values bellow cut-off (GDS-15 =< 3 resp. CESD-20 =< 20)

† Participants with values above cut-off (GDS-15 > 3 resp. CESD-20 > 20)

‡Odds ratio < 1 indicate benefit for levothyroxine. Adjusted for depressive symptoms score at baseline, sex, age, levothyroxine dose at baseline, country

Abbreviations: **CH,** Switzerland; **NL,** the Netherlands; **IR**; Ireland; **CI**, Confidence Interval; **No.** Number.

介入群と対照群で新規抑うつ患者の発生率に有意差なし

Limitation

・GDS-15が一般集団と同程度で低く,潜在性甲状腺機能低下症で中等度～重度うつ病の患者がレボチロキシン補充で改善するかどうかを調査できなかった

・追跡できなかった患者群のベースラインのGDS-15の平均値が高く,追跡できない要因になっていた可能性がある

・65歳以上を対象にしており,若年患者に適応できない

・TRUST試験の補助研究であるため,TRUST試験の参加者全員を含めることができなかった

・抑うつ症状は自己申告制であった

EBMの５つのステップ

１．患者さんの問題を定式化
２．問題についての情報を収集
３．情報の批判的吟味
４．情報の患者への適応を検討
５．Step1から4の評価

患者の適応

論文の患者

平均年齢	74.52
女性	56％
TSH平均値	6.57mIU/L
FT4平均値	1.75ng/mL
GDS-15	1.80点

症例の患者はexclusion criteriaで除外されず,Base lineから大きく逸脱しない
またInclusion criteriaとして,経時的なTSH・FT4値は検査していない

なお,後日行った患者のGDS-15は6点であった
→Limitationに挙げられていたように,中等度うつ症状で適応できるかは疑問

GDS-15について

- 1986年sheikh,Yesavageが発明した,英文の30項目の質問を15項目に短縮した高齢者用うつ尺度

- 身体症状が含まれていないため,純粋にうつ気分を評価できる

- 15の短い項目を「はい」「いいえ」で返答でき,短時間で行うことができる

<u>→国際的に高齢者のうつ症状のスクリーニングや疫学調査などで広く使用されている</u>

ただし…　第7,11,15項目など文化的背景が影響する可能性があるなど,翻訳版が原版と等価であるかは議論されている

認知神経科学 Vol.11 No.1 2009

日本でのGDS-15の位置づけ

- 高齢者のうつ病をスクリーニングする目的で開発されたスコア

5 項目からなる短縮版が最も汎用されており,妥当性や信頼性も検証されている

<u>日本語版は妥当性や信頼性については検証されていない</u>

日本うつ病学会治療ガイドライン 高齢者のうつ病治療ガイドライン2020 年7 月1 日

日本でのGDS-15の位置づけ

- 日本語版 GDS-15 の大うつ病に対する感度，特異度は英語版と同様に 6 点以上をカットポイントとしたときに最大になる

- 65 歳以上の地域在住高齢者を対象とした検討（N＝ 5,363）では，GDS-15 で 6 点以上のものは約 30％になり軽度の抑うつ状態を多くとらえている可能性もある

- 75 歳以上の総合機能評価検診受診者を対象とした検討（N＝127）では精神科医による構造化面接 （MINI）で診断した大うつ病と Dysthymia を Gold Standard としたところ，GDS-15 9 点以上をカットポイント としたとき，感度は 70％ 特異度 87.7％ であった

日老医誌 2013；50：319―322

今回の論文の疑問点

- GDS-15のカットオフ値が2点であるが,参加した患者のスコアが低すぎる(平均1.80点)

- うつ病のカットオフ値は10点であり,今回の参加した患者では,うつ病は少ない

- 軽度の抑うつ患者には,レボチロキシンの補充は有効ではないが,大うつ病の患者へのレボチロキシンの補充は十分検証されていない

今回の症例に対して

・抑うつの原因として症候性の潜在性甲状腺機能低下症が疑われ,ガイドライン上は治療開始を考慮すべきである

・今回の論文の結果からは,Limitationはあるもののレボチロキシン投与での利益はないと判断される

・また日本でGDS-15を用いて抑うつのスクリーニングをしてよいのか不明

本人と相談し,「薬は飲まずにカウンセリングを受けたい」との希望もあり,甲状腺ホルモン補充は開始しないこととした

EBMの５つのステップ

１．患者さんの問題を定式化
２．問題についての情報を収集
３．情報の批判的吟味
４．情報の患者への適応を検討
５．Step1から4の評価

Step1～4の見直し

- **Step1 疑問の定式化**
  →PICOに定式化した.
- **Step2 論文の検索**
  →PICOに一致した一次文献を検索出来た.
- **Step3 論文の批判的吟味**
  →内的・外的妥当性の評価を十分に行った.
- **Step4 症例への適応**
  →ガイドライン,論文,患者希望を考慮し対応できた.

まとめ

65歳以上の潜在性甲状腺機能低下症がある抑うつ症状に,
レボチロキシン投与は有益でない