

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09088

研究課題名(和文) 甲状腺良性所見の実態解明に向けた縦断的研究の展開

研究課題名(英文) Longitudinal study for elucidation of the actual condition of benign thyroid findings

研究代表者

林田 直美 (HAYASHIDA, Naomi)

長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授

研究者番号：00420638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：甲状腺の「のう胞」や「結節」などの所見について、その実態を解明し、福島県の甲状腺検査結果の理解を深めるために研究を行った。

住民健診を受診する40歳以上の一般住民を対象として、受診時に頸部超音波検査を行い、甲状腺の所見の有無を確認した。

研究期間全体で、延べ4,388人の検査を行った。このうち男性は1,675人、女性は2,713人で、平均年齢は63才であった。研究期間全体において、のう胞は33.2%、結節は4.1%に認められた。参加人数に違いがあったものの、全ての研究年を通してのう胞及び結節の頻度に有意差はなく、約30%の成人がのう胞を、さらに約14%の成人が結節を有していることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

福島県における甲状腺検査は、現在のところ、対象者が成人となった後も数十年にわたり続けられる予定である。今後新たに何らかの所見が指摘された対象者は、その原因として考えられる様々な因子を憶測することになる。

これまでの研究で、一般成人でも30%がのう胞を、また14%が結節を有していること、さらにはのう胞の存在が甲状腺ホルモンの供給に重要な役割を担う可能性が明らかとなった。

今後さらに解析を進め、のう胞や結節に関連する因子が明らかとなれば、現在、そして未来の福島県の甲状腺検査の対象者に、判断材料として重要な情報を与えることができる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we researched about the frequency of thyroid findings such as thyroid nodule and thyroid cyst.

The study participants were residents of Nagasaki prefecture aged 40 years old or more. All participants underwent thyroid ultrasound screening and the size and number of nodules and cysts were recorded.

The study population included 4,388 adults (male:1,675, female:2,713) in all study period. The mean age was 63 years old (male: 65 years, female: 63years). Thyroid cysts were identified in 33.2% and thyroid nodules in 14.1% of participants. The prevalence of thyroid cyst was 33.2%, 29.8%, and 34.6% in 2017, 2018, and 2019, respectively. The prevalence of thyroid nodule was 14.3%, 13.3%, 14.2%, in 2017, 2018, and 2019, respectively. There was no significantly differences between each year. In conclusion, the prevalence of thyroid cyst and nodule in general adults revealed almost 30% and 14%, respectively, in Japan.

研究分野：外科学

キーワード：一般成人 のう胞 結節 頸動脈超音波検査 甲状腺

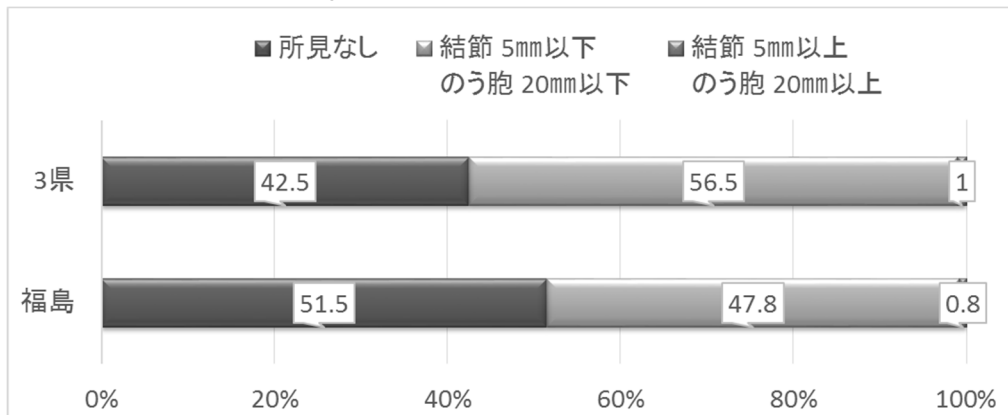
1. 研究開始当初の背景

東日本大震災に伴う福島第一原発事故により、原発周辺地域では環境中に放射性物質が放出された。日本政府は、チェルノブイリの教訓をもとに、早期の段階から食物中の放射能に極めて厳しい基準を設け、放射性物質が検出された食物には出荷制限、摂取制限をかけた。今回の事故では、チェルノブイリ原発事故に比べ、環境中に放出された放射性物質の量も少なかったうえ、これらの迅速な対応が功を奏し、福島県内の原発に近い地域に居住していた小児においてさえも、甲状腺の被ばく線量は極めて低かった。(原子力安全委員会「小児甲状腺被ばく調査結果に対する評価について」平成23年9月9日)

このような状況から、科学的には、今回の事故により健康に影響があるとは考え難く、国際機関による評価でも放射線の被ばくによる健康影響が確認される可能性は小さいと結論付けられている。(WHO 健康リスク評価報告書(2013年)・UNSCEAR 年次報告書(2013年))

しかしながら、日本国民の不安が大きかったことから、子供たちの甲状腺の状態を把握し、健康を長期的に見守ることを目的として、震災が発生した年の平成23年10月より、福島県では小児甲状腺検査(福島県民健康調査)が開始された。

福島県の小児甲状腺検査では、約半数の小児に甲状腺の「のう胞」が、さらに約1%に「結節」がみられている。我々は、福島県以外の3県(青森、山梨、長崎)でも小児甲状腺結節性疾患有所見率調査を行い、のう胞と結節が福島県と同様の割合でみられることを明らかにした。(Taniguchi N, Hayashida N, et al. J Med Ultrasonics 40: 219-24, 2013. Hayashida N, et al. PLoS ONE 8: e83220, 2013)



福島および3県の調査で認められた、小児甲状腺ののう胞と結節は、そのほとんどが良性であり、臨床的にも治療の必要がないものである。にもかかわらず、のう胞や結節に対する不安は根強くある。福島県の甲状腺検査で現在設置されている検査後の説明ブースでも、のう胞や小さな結節が増大したり、がんになったりする可能性や、のう胞がなぜあるのかなどの質問を受けるものの、専門家であっても明確な回答ができていない現状がある。これらの所見は良性であるがために、疫学的な実態も含めて、これまであまり研究が行われてこなかった。

2. 研究の目的

今回の研究では、福島県の小児甲状腺検査で半数の受診者に見つかり、福島県の小児が成人になってからも認められるであろう甲状腺ののう胞や結節などの良性所見について、その自然経過(所見の変化)を明らかにし、自然経過やそれらの発生に関連する背景因子を明らかにすることで、福島県の甲状腺検査受診者に明確な回答を提供したいと考えた。

地域の一般住民を対象として、甲状腺分野ではこれまであまり行われてこなかった縦断的な観察研究を行い、その自然経過を観察するとともに、影響を与える因子、特に、増大や新規発生に関連する因子を明らかにすることで、一般住民に多く見られるのう胞や結節の実態の解明を図り、今後の福島県での結果の還元役に役立てることを目的とした。

3. 研究の方法

住民健診を受診する40歳以上の一般住民を対象として、受診時に頸部超音波検査を行い、甲状腺の所見の有無を確認する。さらに、健診時の問診票より、対象者背景、生活習慣などに関する情報を収集するとともに、健診での血液検査結果も収集する。データの収集は、同じ対象者集団で研究期間内の年度ごとに繰り返し行い、縦断的に観察を行う。具体的な研究方法は以下の通り。

(1) 研究対象

住民健診を受診する一般住民のうち、研究に対して文書による同意が得られ、頸部超音波検査による動脈硬化検診を受ける40歳以上の成人。

(2) 研究場所

長崎県住民健診会場、長崎大学原爆後障害医療研究所

(3) データの収集方法・手順

住民健診を受診する 40 歳以上の対象者に、研究について十分な説明を行い、文書による同意を得る。

甲状腺の観察は、頸部超音波検査による動脈硬化検診を行う際に同時に行う。

超音波装置は、LOGIQ Book 6.3MHz プローブ (GE ヘルスケアジャパン) を使用する。

甲状腺にのう胞や結節その他の所見がある場合は、静止画像だけではなく、必要に応じて動画も保存する。

住民健診時の問診票から、年齢、性別、身長、体重の他、睡眠、飲酒・喫煙歴、運動習慣などの生活習慣に関する情報を収集する。

住民健診の血液検査結果より主に栄養学的評価に関するデータを中心に収集する。

(4) データ分析

保存した画像を再度確認し、所見の妥当性を検討し、所見を確定する。

所見が認められる場合にはサイズの測定を行う。

甲状腺の所見があれば、「のう胞」「結節」「腫大」「萎縮」「内部不均質」に分類する。

それぞれの分類所見ごとの頻度、対象者の背景因子、血液学的所見の関連を評価する。

(5) 分析結果の検討、評価

甲状腺の所見ごとの発見頻度を評価する。統計学的検討には、カイ 2 乗検定を用いた。

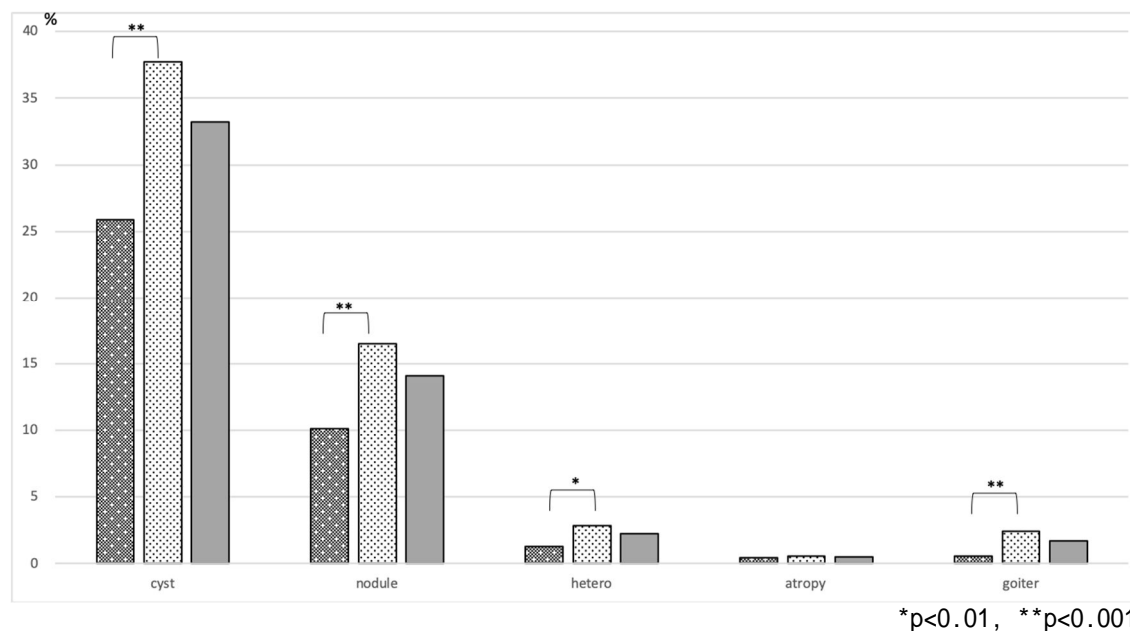
各所見頻度と年齢、性別、身長、体重、生活習慣などの対象者の背景の違いとの関連を評価する。

甲状腺に所見が認められた対象者は、甲状腺超音波診断ガイドブックによる「甲状腺超音波検診における結節性病変の取り扱い基準案 (暫定基準)」(日本乳腺甲状腺超音波診断会議、甲状腺用語診断基準委員会 (編)) に則って、必要に応じ、医療機関を紹介する。

4. 研究成果

研究期間全体で、延べ 4,388 人の検査を行った。このうち男性は 1,675 人、女性は 2,713 人であった。平均年齢は 63 才 (男性 65 才、女性 63 才) であった。研究期間全体の 4,388 人において、のう胞は 1,458 人 (33.2%)、結節は 618 人 (14.1%) に認められた。その他の所見として、内部不均質は 99 人 (2.26%)、萎縮は 23 人 (0.52%)、腫大は 75 人 (1.7%) であった。各所見の男性、女性、全体の割合を図 1 に示す。

図 1. 甲状腺所見



一般成人で見られる甲状腺所見は、頻度の高いものから順に、のう胞、結節、不均質、腫大、萎縮であった。図には示していないが、その他の所見として、甲状腺周囲の有意なリンパ節腫大が 7 人 (0.2%) で認められた。のう胞、結節、不均質、萎縮、腫大の各所見は、それぞれ、男性では 434 人 (25.9%)、170 人 (10.1%)、22 人 (1.3%)、7 人 (0.4%)、9 人 (0.5%) であり、女性では、1024 人 (37.7%)、448 人 (16.5%)、77 人 (2.8%)、16 人 (0.6%)、66 人 (2.4%) であった。のう胞、結節、不均質、腫大は有意に男性より女性で多かったが、萎縮は男女ともに 0.5% 前後であり、有意差は認めなかった。

研究年度別の研究対象者は、2017 年は 2,588 人 (男性 1,002 人、女性 1586 人)、2018 年は 580

人（男性 228 人、女性 352 人） 2019 年は 1,220 人（男性 445 人、女性 775 人）であった。各年度におけるのう胞と結節の、男性、女性、全体の割合を図 2 に示す。

図 2-1. のう胞

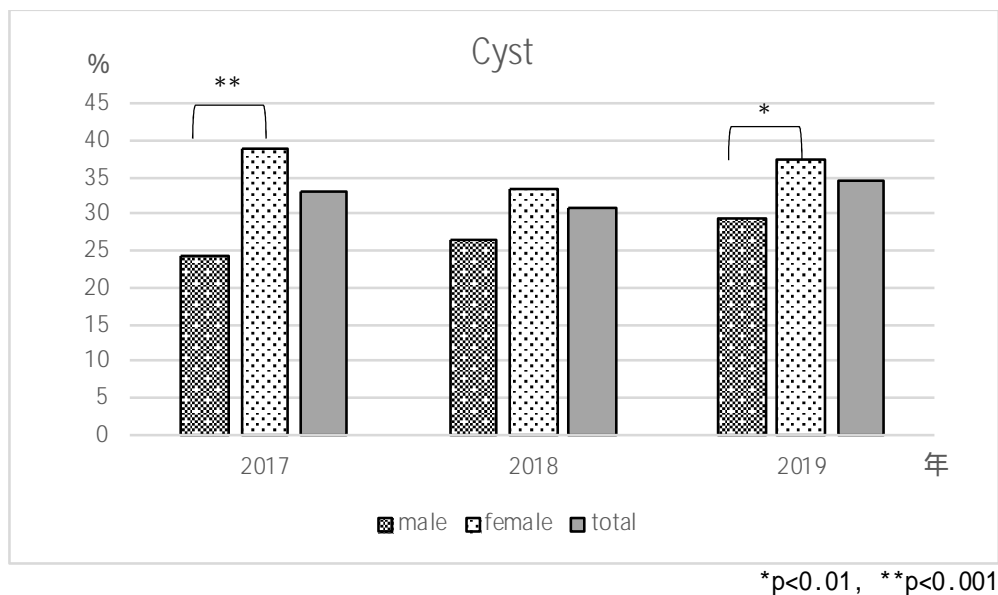
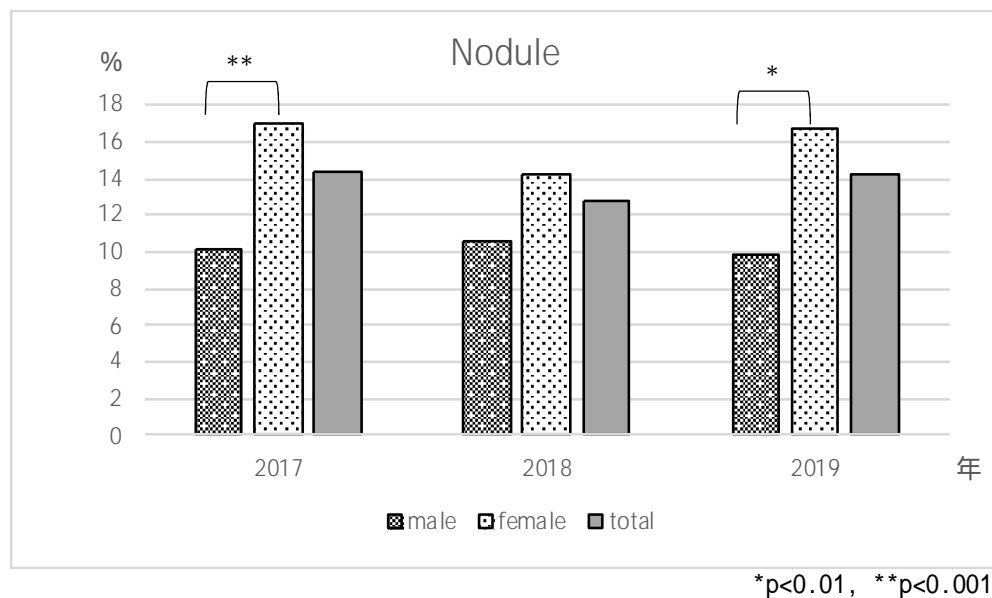


図 2-2. 結節



2017 年、2019 年のはのう胞、結節ともに、有意に男性より女性が多かった。2018 年度はいずれも男性より女性が多かったものの、有意差は認められなかったが、検診実施体制の影響により、受診者数が少なかったことが一因だと考えられる。また、いずれの年度においても、男性、女性、全体でのう胞、結節の割合に差は認められなかった。

さらに、生活習慣病の一つである高血圧は、甲状腺機能低下症においても、甲状腺機能亢進症においても認められることが報告されている（脈管学，2006;46:661-5）ことから、のう胞に関連した検討として、高血圧に着目して検討を行った。甲状腺のう胞の構成組織である、甲状腺濾胞内に存在する液体成分には、サイログロブリンが高濃度に存在する（Thyroidology. 1990;2(1):17-23）ことが報告されており、甲状腺のう胞の存在が、甲状腺ホルモン産生に有利である可能性が示唆される。定期住民健診を受診した、40-74 歳の男女のうち、1)甲状腺疾患既往を有する者、2)TSH・遊離 T3・遊離 T4 データの無い者、3)甲状腺機能(遊離 T3・遊離 T4)が正常範囲内でない者、4)高血圧治療を受けている者、5)血圧データ・血清データなど・趣向情報の無い者、を除いた男女 1,206 名を対象として検討を行った。甲状腺のう胞は頸動脈超音波検査にて直径 ≥ 2.0 mm、孤立性収縮期高血圧は収縮期血圧 ≥ 140 mmHg+拡張期血圧 < 90 mmHg、孤立性拡張期高血圧は収縮期血圧 < 140 mmHg+拡張期血圧 ≥ 90 mmHg と定義した。Logistic regression model を用いて、甲状腺のう胞の孤立性収縮期高血圧および孤立性拡張期高血圧に対するオッズ比を算出した。

その結果、甲状腺のう胞は、孤立性収縮期高血圧との間に有意な正の関係を認めるが、孤立性拡張期高血圧との間にはそのような関係を認めず、むしろ低くなる傾向を認めた。このことから、甲状腺のう胞はサイログロブリン貯蔵の役割を担う可能性が示唆され、その特徴が、甲状腺機能亢進の特徴と類似していると考えられる。つまり、甲状腺機能が正常な一般住民において、甲状腺のう胞の存在は甲状腺ホルモン貯蔵としての意義を有し、甲状腺ホルモンの需要が亢進しているとともに、効率的に甲状腺ホルモンを供給する重要な役割を担う可能性が示唆された。本結果は、現在、英文雑誌に投稿中である。

今後は各所見頻度と年齢、性別、身長、体重、生活習慣などの対象者の背景の違いとの関連について、引き続き詳細な検討を行っていく。

福島県における甲状腺検査は、現在のところ、対象者が成人となった後も数十年にわたり続けられる予定である。今後新たに何らかの所見が指摘された対象者は、その原因として考えられる様々な因子を憶測することになる。これまでの研究で、一般成人でも30%がのう胞を、また14%が結節を有していること、さらにはのう胞の存在が甲状腺ホルモンの供給に重要な役割を担う可能性が明らかとなった。今後さらに解析を進め、のう胞や結節に関連する因子が明らかとなれば、現在、そして未来の福島県の甲状腺検査の対象者に、判断材料として重要な情報を与えるであろう。

(参考文献)

1. 原子力安全委員会:「小児甲状腺被ばく調査結果に対する評価について」平成23年9月9日 <https://www.gakushuin.ac.jp/~881791/housha/details/files/hyouka.pdf>
2. World Health Organization (WHO). Health risk assessment from the nuclear accident after the 2011 Great East Japan earthquake and tsunami, based on a preliminary dose estimation, 2013.
3. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). SOURCES, EFFECTS AND RISKS OF IONIZING RADIATION UNSCEAR 2013, Report, Volume I, REPORT TO THE GENERAL ASSEMBLY SCIENTIFIC ANNEX A: Levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident after the 2011 great east-Japan earthquake and tsunami, 2013.
4. 福島県立医科大学 放射線医学県民健康管理センター. 福島県「県民健康調査」報告. 令和元年度版 https://fukushima-mimamori.jp/outline/uploads/report_r1.pdf
5. Taniguchi N, Hayashida N, Shimura H, Okubo N, Asari Y, Nigawara T, et al. Ultrasonographic thyroid nodular findings in Japanese children. J Med Ultrason 40(3):219-24, 2013.
6. Hayashida N, Imaizumi M, Shimura H, Okubo N, Asari Y, Nigawara T, et al. Thyroid ultrasound findings in children from three Japanese prefectures: Aomori, Yamanashi and Nagasaki. PLoS ONE 8(12): e83220, 2013
7. J Jap Coll Angiol. 市来 俊弘, 砂川賢二. 脈管学 46巻5号 P661-665,2006.
8. Salabè GB, Fusco A, Milani C, Baschieri I, Ventura T, Cortiello M. Identification of serum proteins, thyroglobulin and antithyroid antibodies in the fluid of thyroid cysts. Thyroidology 2(1):17-23, 1990.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yuji Shimizu, Yuko Nabeshima-Kimura, Shin-Ya Kawashiri, Yuko Noguchi, Yasuhiro Nagata, Takahiro Maeda and Naomi Hayashida	4. 巻 25
2. 論文標題 Anti-thyroid peroxidase antibody and thyroid cysts among the general Japanese population: a cross-sectional study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine.	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1186/s12199-020-00844-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山口泉、佐藤晋平、門田耕一郎、川尻真也、清水悠路、前田隆浩、林田直美
2. 発表標題 地域住民の頸動脈硬化健診における甲状腺超音波所見の頻度
3. 学会等名 日本超音波医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山口泉、前田隆浩、林田直美
2. 発表標題 成人における甲状腺超音波所見の頻度
3. 学会等名 第2回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水悠路、木村悠子、川尻真也、野口優子、永田康浩、前田隆浩、林田直美
2. 発表標題 住民健診受診者における甲状腺濾胞と収縮期高血圧との関係
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	前田 隆浩 (MAEDA Takahiro) (40284674)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授 (17301)	
研究分担者	山口 泉 (YAMAGUCHI Izumi) (60783660)	長崎大学・原爆後障害医療研究所・客員研究員 (17301)	
研究分担者	中尾 麻伊香 (NAKAO Maika) (10749724)	長崎大学・原爆後障害医療研究所・助教 (17301)	
研究協力者	山村 かおり (YAMAMURA Kaori)		
研究協力者	清水 悠路 (SHIMIZU Yuji)		