

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：31305

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19466

研究課題名(和文) 一般住民における甲状腺機能、家庭血圧・血圧日間変動、認知機能の相互関連の解明

研究課題名(英文) Interaction between thyroid function, home blood pressure/day-to-day blood pressure variability, and cognitive function in the general population.

研究代表者

高島 恭介 (Takabatake, Kyosuke)

東北医科薬科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：10826861

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：同意者149名から5日間以上の家庭血圧、甲状腺機能、および認知機能データが新たに得られた(平均年齢68.8歳、男性40.3%)。軽度認知機能障害を有する者は、有さない者に比べ、朝家庭血圧、朝家庭収縮期/拡張期血圧の変動係数(CV)、Free T4、ならびに甲状腺刺激ホルモンがやや高い傾向にあったが統計学的な有意差は認められなかった。血圧の長期再現性が不良であることが一因として考えられたが、4年間空けても家庭血圧レベルはその個人の値を反映していた。一方、これまでの大迫研究データと統合した縦断解析を実施したところ、血圧日間変動の指標として知られる朝家庭収縮期CVは認知機能低下と有意に関連した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本の一般地域住民を対象として、家庭血圧、血圧日間変動、および認知機能の相互関連を初めて検証した検討である。一般的に、甲状腺機能低下が認知症様症状をもたらす可能性が知られている。本研究から得られる知見は、今後さらに社会問題になると予想されている認知症のスクリーニングやその原因に関する情報に一石を投じる。一方、先行報告と同様に、血圧日間変動と認知機能低下との関連を改めて示した。甲状腺機能が血圧日間変動増大の一員となるかは今後の追加検証が必要である、本研究結果は、連日の家庭血圧測定によって認知機能低下リスクを予測できる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：At least 5 days of home BP data, thyroid function data, and cognitive function data were obtained from 149 consenting subjects (mean age 68.8 years, 40.3% male). The participants with mild cognitive impairment tended to have slightly higher morning home blood pressure, coefficient of variation (CV) of morning home systolic/diastolic blood pressure (a known marker of day-to-day blood pressure variability), free T4, and thyroid-stimulating hormone than those without mild cognitive impairment, although the differences were not statistically significant. Although we considered the possibility that the poor long-term reproducibility of blood pressure may have contributed to these nonsignificant associations, home blood pressure values accurately reflected individual values even after a 4-year interval. On the other hand, a longitudinal analysis using the accumulated data from the Ohasama study showed that morning home systolic BP was significantly associated with cognitive decline.

研究分野：甲状腺

キーワード：甲状腺 血圧 疫学 内分泌 認知機能 認知症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我が国は2025年に「認知症1,300万人時代」を迎えるともいわれており、健康寿命の延伸のためにも高齢者の認知機能の維持は急務である。以前に、本申請研究の基盤である大迫コホート研究から、健診や診察室で測定される随時血圧と異なり、自宅で自己測定される家庭血圧の高値および家庭血圧の日々の変動(血圧日間変動)が認知機能低下と関連することが報告されている[1]。その後、九州の一般住民を対象とした久山コホート研究からも同様の報告がなされ[2]、注目を集めたが、血圧日間変動と認知機能の関連に関わるメカニズムの解明には至っていない。

甲状腺機能低下症患者では、認知機能が低下するとされる(認知症疾患診療ガイドライン2017)。しかし、一般住民レベルでの潜在的な甲状腺機能低下と認知機能との関連は一貫していない。また、甲状腺機能は血圧にも影響するため、血圧日間変動にも関わっている可能性がある。このことから、血圧日間変動と認知機能低下の関連には、甲状腺機能異常が影響していることが考えられる。

### 2. 研究の目的

上記の背景から、本研究では、甲状腺機能の、家庭血圧、血圧日間変動、認知機能、およびこれらの関連への影響を明らかにすることを目的とした。

脳心血管疾患予後予測能が高いことで知られる家庭血圧は、随時血圧との相関係数が約0.4と低く、同じ血圧指標であっても従来用いられてきた血圧値とは独立した情報を有している。また、血圧日間変動を増大させる要因そのものに関する検討は非常に乏しい。これは、血圧日間変動を捉えるためには一定の条件かつ長期間の家庭血圧測定が必要となると考えられる。大迫コホート研究では、岩手県花巻市大迫町の各住民の4週間の家庭血圧測定値を捉えており、詳細な血圧日間変動データが蓄積されている。これまで、血圧日間変動と認知機能低下の関連に甲状腺機能を考慮した研究は存在しない。

### 3. 研究の方法

本研究は大迫コホート研究の一環として実施された。大迫コホート研究は、岩手県花巻市大迫町の住民を対象とした長期前向きコホート研究である。大迫コホート研究では、継続調査として、年間約200名の大迫町住民に血圧計を配布し、4週間の血圧測定を行った後に回収をしている。血圧計には測定値メモリー機能が内蔵されているため、測定者の報告バイアスが無い家庭血圧レベルを捉えることができる。さらに、家庭血圧測定者を対象として検診を実施し、随時血圧測定、頭部MRI検査(無症候性脳血管障害と脳容積の評価)、経口ブドウ糖負荷試験、動脈硬化検査(頸動脈超音波検査、脈波伝播速度)、心電図、血液・尿検査、認知機能検査(Mini Mental State Examination)を行っている。この継続調査を実施し、対象者の追加と追跡期間の延長を行った。追加血液検査項目として、甲状腺刺激ホルモン(TSH)およびFree T4 (FT4)を測定した。

解析は次の手順で実施した。まず、過去の研究に関する再現性の確認のため、血圧日間変動と認知機能の関連を検討した。次に、得られた甲状腺機能検査データの分布等を確認し、本研究対象者の特性を明らかにした。最終的に、血圧日間変動と認知機能の関連における甲状腺機能の影響を確認した。血圧日間変動の指標として、朝1機会1回目に測定された4週間の家庭収縮期血圧の個人内変動係数(収縮期血圧-CV: 個人内標準偏差/個人内平均値×100,%)を用いた。MMSE27点未満を軽度認知機能障害、MMSE24点未満を認知機能障害と定義した。縦断解析の場合には、追跡後MMSE24点未満を認知機能低下と定義した。解析にはロジスティック回帰分析およびCox回帰分析を適宜用いた。

### 4. 研究成果

本研究の計画は2019年度~2021年度の予定であったが、新型コロナウイルス感染拡大により2020年度~2021年度の進捗が滞り、1年間延期の上で実施された。

ベースライン時に認知機能障害のない住民678名(平均年齢63歳、男性31%)を対象に、認知機能低下(MMSEスコア<24点)との関連を検討した。平均追跡期間10年で、家庭収縮期血圧-CVの中央値(四分位範囲)は、6.9(5.7-8.1)%であった。家庭収縮期血圧を含む各種因子で調整後、家庭収縮期血圧-CVおよび家庭収縮期血圧のいずれも認知機能低下のリスクと関連していた(1標準偏差上昇毎のハザード比[95%信頼区間]:それぞれ1.33[1.08-1.63]および1.29

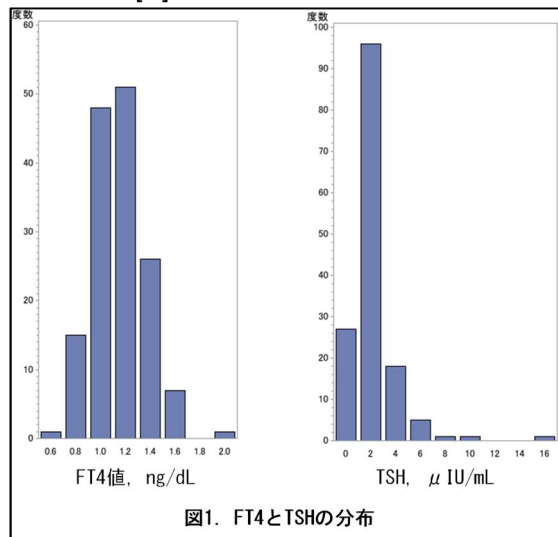
[1.01-1.64]。検診1回受診の者を含めた1212名(平均年齢65歳、男性34%)を対象に、脳心血管疾患死亡をアウトカムとして検討したところ、家庭収縮期血圧-CVおよび家庭収縮期血圧のいずれも脳心血管疾患死亡リスクに有意に関連していた。これらのことから、縦断解析において血圧日間変動が認知機能低下・脳心血管疾患に関連することが確認された。また、4年間隔で研究に参加した対象者の家庭血圧レベルの再現性を検討したところ、級内相関係数で0.8であり、家庭血圧レベルの長期再現性も良好であることが確認できた[3]。

大迫コホート研究参加者のうち同意の得られた149名から5日間以上の家庭血圧、甲状腺機能、および認知機能データが新たに得られた(平均年齢69歳、男性40%)。図1に示す通り、FT4の平均値は1.15 ng/dL、中央値は1.13 ng/dLであり、歪度は0.55と正規分布に近い形を示した。一方で、TSHの平均値は2.18  $\mu$  IU/mL、中央値は1.71  $\mu$  IU/mL、歪度は3.74と対数正規分布に近い形を示した。TSHについてはこの後の解析では対数変換したln TSHを解析に用いた。

血圧日間変動の指標である家庭収縮期血圧-CVの平均値は7.3%であった。FT4およびln TSHと家庭収縮期血圧-CVは、いずれも正に関連していたが、有意差は認められなかった。そこで、FT4の3分位最高群(1.22 ng/dL以上)かつTSHの3分位最低群(1.35  $\mu$  IU/mL未満)を甲状腺機能亢進群、FT4の3分位最低群(1.06 ng/dL未満)かつTSHの3分位最低群(2.20  $\mu$  IU/mL以上)を甲状腺機能低下群と再定義した。甲状腺機能亢進群および甲状腺機能低下群の家庭収縮期血圧-CVは、その他の群(甲状腺機能正常群)と比較して、0.19%および0.28%高値を示したが、有意な群間差は認められなかった。FT4、TSH、

ならびに甲状腺機能分類と家庭収縮期血圧レベルとの有意な関連も認められなかった。軽度認知機能障害者および認知機能障害者は、それぞれ27名および6名であった。この集団において横断的な検討を実施したところ、軽度認知機能障害を有する者は、有さない者に比べ、朝家庭血圧、朝家庭収縮期/拡張期血圧の変動係数(CV)、FT4、およびTSHがやや高い傾向にあったが、統計学的な有意差は認められなかった。性別および年齢で調整後も、T4およびTSHと認知機能障害または軽度認知機能障害との有意な関連は認められなかった。

本研究で収集した研究対象者データでは、甲状腺機能、血圧日間変動、および認知機能との有意な関連は認められなかった。一方で、大迫コホート研究全体での対象者では血圧日間変動と認知機能低下の強い関連が認められている。したがって、本研究で甲状腺機能を測定した149名は健康参加者バイアスといった偏った集団が集められている可能性が考えられる。実際に、健診二次精査の対象と考えられる(1)TSHが10  $\mu$  IU/mL以上もしくは0.5  $\mu$  IU/mL未満、(2)TSHが5  $\mu$  IU/mL以上かつFT4が0.9 ng/dL未満となった場合、健診二次精査、または(3)FT4は2.0 ng/dL以上に該当する対象者は、それぞれの基準で1名のみであった。甲状腺機能が異常とされる集団を多く含む患者コホートでの研究の実施が一つの解決策として挙げられる。例えば、レジストリ研究を含むリアルワールドデータを用いた検討が有用と考えられる。しかしながら、血圧日間変動を評価できるような家庭血圧データを含む患者レジストリデータは存在しないことより、新たな研究データの構築が望まれる。また、サンプルサイズの問題も考えられ、今後データを追加した再解析が求められる。



[1] Matsumoto A, et al. Hypertension. 2014;63:1333-1338.  
 [2] Oishi E, et al. Circulation. 2017;136:516-525.  
 [3] Satoh M, Takabatake K, et al. Sci Rep. 2023;13:4985.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sato Michihiro, Hirose Takuo, Nakayama Shingo, Murakami Takahisa, Takabatake Kyosuke, Asayama Kei, Imai Yutaka, Ohkubo Takayoshi, Mori Takefumi, Metoki Hirohito	4. 巻 9
2. 論文標題 Blood Pressure and Chronic Kidney Disease Stratified by Gender and the Use of Antihypertensive Drugs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.119.015592	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 -
1. 著者名 佐藤 倫広, 村上 任尚, 小原 拓, 辰巳 友佳子, 高畠 恭介, 原 梓, 浅山 敬, 今井 潤, 菊谷 昌浩, 大久保 孝義, 目時 弘仁	4. 巻 54
2. 論文標題 大規模健診時血圧データに基づく加齢に伴う血圧推移に関する縦断解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本循環器病予防学会誌	6. 最初と最後の頁 163-170
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 高畠 恭介, 中村 はな, 佐藤 倫広, 村上 任尚, 住吉 剛忠, 井上 寛一, 小丸 達也, 森 建文, 目時 弘仁, 谷 淳一	4. 巻 23
2. 論文標題 アミオダロンによる甲状腺機能異常の3例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 大崎市民病院誌	6. 最初と最後の頁 42-45
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Michihiro Sato, Tomoya Yoshida, Hirohito Metoki, Takahisa Murakami, Yukako Tatsumi, Takuo Hirose, Kyosuke Takabatake, Megumi Tsubota-Utsugi, Azusa Hara, Kyoko Nomura, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Atsushi Hozawa, Yutaka Imai & Takayoshi Ohkubo	4. 巻 13
2. 論文標題 The long-term reproducibility of the white-coat effect on blood pressure as a continuous variable from the Ohasama Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-31861-9	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8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 佐藤倫広, 廣瀬卓男, 中山晋吾, 村上任尚, 高畠恭介, 大久保孝義, 森建文, 目時弘仁
2. 発表標題 降圧薬服用有無別の血圧レベルと慢性腎臓病発症リスクとの関連
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会(2019/10/25, 口演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊地ひかり, 奈良井大輝, 佐々木里美, 高畠恭介, 中山晋吾, 佐藤倫広, 村上任尚, 岩間憲之, 石黒真美, 小原拓, 大久保孝義, 今井潤, 目時弘仁
2. 発表標題 妊婦の推定糸球体ろ過量 (eGFR) と妊娠高血圧症候群の関連について: BOSHI 研究
3. 学会等名 第8回臨床高血圧フォーラム(2019/5/12, 第9回女性研究者奨励賞受賞)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奈良井大輝, 佐藤倫広, 村上任尚, 菊地ひかり, 中山晋吾, 高畠恭介, 廣瀬卓男, 佐藤和奏, 浅山敬, 菊谷昌浩, 野村恭子, 寶澤篤, 目時弘仁, 今井潤, 大久保孝義
2. 発表標題 白衣高血圧と左室肥大の関連における家庭血圧レベルの影響: 大迫研究
3. 学会等名 第8回臨床高血圧フォーラム(2019/5/12)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoh M, Hirose T, Nakayama S, Murakami T, Takabatake K, Asayama K, Imai Y, Ohkubo T, Mori T, Metoki H.
2. 発表標題 Blood pressure and chronic kidney disease incidence stratified by sex and the use of antihypertensive drugs
3. 学会等名 ESH-ISH 2021(欧州高血圧学会/国際高血圧学会合同会議)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 室谷智子、佐藤倫広、村上任尚、中山晋吾、廣瀬卓男、橋本英明、遠山真弥、高畠恭介、辰巳友佳子、井上隆輔、坪田(宇津木)恵、小暮真奈、中谷直樹、浅山敬、野村恭子、菊谷昌浩、目時弘仁、今井潤、竇澤篤、大久保孝義
2. 発表標題 尿中ナトリウムカリウム比と脳性ナトリウム利尿ペプチド(大迫研究)
3. 学会等名 第71回東北公衆衛生学会(2022/07/22,口演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤倫広、吉田智哉、目時弘仁、村上任尚、辰巳友佳子、廣瀬卓男、高畠恭介、坪田恵、原梓、野村恭子、浅山敬、菊谷昌浩、竇澤篤、今井潤、大久保孝義
2. 発表標題 家庭血圧に基づく白衣効果の長期再現性：大迫研究
3. 学会等名 第33回日本疫学会学術総会(2023/02/03)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高畠恭介、工藤正孝、佐藤和則、南尚義、外山由貴、壺井匡浩、古謝進、中村はな
2. 発表標題 心房細動を契機に発見された抗TSH受容体陽性の無痛性甲状腺炎の1例
3. 学会等名 第34回東北甲状腺懇話会(2023/03/25,口演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 M Satoh, T Yoshida, H Metoki, T Murakami, Y Tatsumi, T Hirose, K Takabatake, M Tsubota-Utsugi, A Hara, K Nomura, K Asayama, M Kikuya, A Hozawa, Y Imai, T Ohkubo
2. 発表標題 THE LONG-TERM REPRODUCIBILITY OF THE WHITE-COAT EFFECT ON BLOOD PRESSURE AS A CONTINUOUS VARIABLE: THE OHASAMA STUDY
3. 学会等名 32ND EUROPEAN MEETING ON HYPERTENSION AND CARDIOVASCULAR PROTECTION(ESH2023,2023/06/24)(国際学会)
4. 発表年 2023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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------