

令和元年6月26日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19250

研究課題名(和文) 地域一般住民における潜在性甲状腺機能障害と動脈硬化・無症候性脳血管障害との関連

研究課題名(英文) Association of subclinical thyroid dysfunction with atherosclerosis including silent cerebral lesions in a Japanese general population: a cross-sectional study

研究代表者

鳥居 さゆ希 (Torii, Sayuki)

滋賀医科大学・医学部・客員助教

研究者番号：30773973

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)：潜在性甲状腺機能障害と動脈硬化指標・無症候性脳血管障害との関連は、地域一般住民集団においては殆ど解明されていない。本研究では、滋賀県草津市の一般住民男性からの無作為抽出集団において甲状腺ホルモンTSH・FT4等を測定し、潜在性甲状腺機能障害の有病率、潜在性甲状腺機能障害と動脈硬化指標・無症候性脳血管障害との関連について横断的に検討することを目的とした。潜在性甲状腺機能低下および潜在性甲状腺機能亢進の有病率はそれぞれ9.5%、1.6%であった。潜在性甲状腺機能低下および亢進群どちらも、甲状腺機能正常群と比較して、動脈硬化指標・無症候性脳血管障害が有所見となるリスクと有意な関連を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人の地域一般住民において、潜在性甲状腺機能障害と形態学的に詳細に評価した心血管疾患の前段階としての動脈硬化指標-冠動脈石灰化、大動脈石灰化、足関節上腕血圧比 ABI、およびラクナ梗塞、微小出血、白質病変、脳動脈狭窄などの無症候性脳血管障害との関連について、日本で初めて横断的に検討することができた。本申請研究の結果、現段階では残念ながら明らかな潜在性甲状腺機能障害と動脈硬化指標との関連は見出せなかったが、本研究はコホート研究でもあり、今後は心血管疾患の発症との関連についてさらなる検討を行っていくことが可能である。

研究成果の概要(英文)：Little is known regarding the association of subclinical thyroid dysfunction with atherosclerosis including silent cerebral lesions in a general population. We conducted a cross-sectional study in a population-based sample of apparently healthy Japanese men to examine the prevalence of subclinical thyroid dysfunction and the association of those dysfunction with coronary artery/aorta calcification, carotid artery plaque, peripheral artery stenoses and silent cerebral lesions (lacunar infarcts, microbleeds, white matter hyperintensities and brain artery stenoses) evaluated by brain magnetic resonance imaging. The prevalence of subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism were 9.5% and 1.6%, respectively. We found no significant associations between subclinical thyroid dysfunction and these atherosclerosis indicators. In conclusion, in a community-based sample of Japanese men, subclinical thyroid dysfunction was not associated with atherosclerosis including silent cerebral lesions.

研究分野：循環器疾患予防医学

キーワード：潜在性甲状腺機能障害 動脈硬化 日本人一般男性 疫学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

世界¹⁾と同様、わが国においても、動脈硬化性疾患は主な死因の一つであり、急速に人口の高齢化が進むなか、わが国の動脈硬化性疾患の絶対数は今後飛躍的に増加するものと推測される。この動脈硬化の進展・心血管疾患の発症や死亡と甲状腺機能障害との関連については欧米一般集団の研究より多く報告され²⁾³⁾、エビデンスが確立されつつある。顕在化した甲状腺機能障害の有病率は、米国で全体の0.5%との報告がある。一方、潜在性甲状腺機能障害とは、甲状腺機能障害が顕在化していないTSHのみの異常を指し、いわば「隠れ甲状腺機能障害」である。その有病率は、米国において女性の5%、男性の3%と報告されるが、日本人地域一般住民における真の実態は明らかではない。潜在性甲状腺機能低下および亢進と虚血性心疾患の発症・死亡との関連については、欧米一般集団の研究より報告されてきている⁴⁾⁵⁾が、潜在性甲状腺機能異常と脳卒中のリスクとの関連については明らかな関連は見られなかったというメタアナリシスによる報告がある⁶⁾。このように、潜在性甲状腺機能障害と心血管疾患との関連については、まだ一定の見解は得られていない。またこれらは主に欧米一般集団の研究からの報告であり、アジア諸国、特に日本人の地域一般集団における同様の報告はほとんどない。潜在性甲状腺機能障害と動脈硬化指標との関連については、欧米より潜在性甲状腺機能低下症と冠動脈石灰化との関連について報告⁷⁾されたが、日本人地域一般住民からなる集団における同様の研究報告はない。そして、無症候性脳血管障害と潜在性甲状腺機能障害の関連について横断的そして縦断的に検討した疫学研究結果は、国内外を問わず報告されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、胸腹部CT検査・頸動脈超音波検査・頭部MRI検査などによる冠動脈石灰化・大動脈石灰化や頸動脈プラークなどの潜在性動脈硬化指標、ラクナ梗塞・微小出血・白質病変などの無症候性脳血管障害について詳細に検討している日本人地域一般住民の前向きコホート研究 SESSA に、新たに甲状腺関連ホルモン (TSH、FT3、FT4) 測定を追加し、日本人における潜在性甲状腺機能障害の有病率、およびその潜在性動脈硬化の各指標との関連性について検討することである。

3. 研究の方法

研究対象

潜在性動脈硬化指標および危険因子の測定を実施した前向きコホート研究・滋賀動脈硬化疫学研究 SESSA では、2005年から2008年にかけて滋賀県草津市の住民台帳より年齢階層別に無作為抽出した40~79歳男女のうち連絡可能であった約3000人の草津市住民で調査に応諾した者約1,200名(応答率約40%)のうち次の除外基準のいずれも有さないものを対象として調査を行った〔除外基準：循環器疾患の既往、1型糖尿病、悪性疾患、重症腎疾患、家族性高脂血症〕。SESSA ベースライン調査では、空腹時採血による血液検査、血圧測定、自記式質問票による調査(喫煙・飲酒・運動習慣などの生活習慣、既往歴・服薬歴等)など、そして各種画像検査—胸腹部CTによる冠動脈および大動脈石灰化、頸動脈超音波検査による頸動脈プラーク、足関節上腕血圧比ABIなどの動脈硬化指標の評価を行った。2010年からは追跡調査を行い(追跡調査応諾率は約80%、900名弱)頭部MRIによるラクナ梗塞・微小出血・白質病変など無症候性脳血管障害の評価を追加で実施した。

甲状腺機能の測定

滋賀動脈硬化疫学研究 SESSA の調査対象者の保存血清検体を用いて、FALCOにて甲状腺ホルモン TSH・FT4・FT3 を測定した。

冠動脈および大動脈石灰化と頸動脈プラーク

冠動脈および大動脈石灰化はエレクトロン・ビーム CT (EBCT) または多列検出器 CT (MDCT) を用いて撮影した。心臓は大動脈弓部～心臓の 3mm 毎、大動脈は大動脈弓部～大動脈分岐部の 6mm 毎に画像を得、この画像から一人の訓練された医師が専用ソフト (Accuimage Diagnosis, South San Francisco, CA) を用いて、Agatston 法⁸⁾に従って冠動脈石灰化および大動脈石灰化スコア (石灰化指数; Agatston Ca スコア) を算出した。冠動脈石灰化の有無を定義する閾値は、先行研究に従い Agatston Ca スコア 10 以上⁹⁾を「冠動脈石灰化あり」と定義した。同様に大動脈石灰化については同スコア 100 以上を「大動脈石灰化あり」と定義した。頸動脈プラークの測定については、Xario-660A (東芝メディカルシステム)・7.5MHz プローブを用いて頸動脈超音波検査を行い、総頸動脈から内頸動脈にかけての頸動脈頸動脈内膜中膜複合体厚やプラークの有無・数などを測定した¹⁰⁾。本研究の解析においては、画像上病変を 1 個以上有する場合は頸動脈プラーク所見ありと定義した。なお、これら石灰化および頸動脈内膜中膜複合体厚はすべて国際共同研究 ERA-JUMP¹¹⁾を統括する、これらの測定に十分な実績を有する Pittsburgh 大学の Cardiovascular Institute と共通のプロトコールを用いて定量化した。

ABI 測定

足関節上腕血圧比 (ABI) は 5 分間仰臥位安静ののちオムロン・ヘルスケア社 Form I PWV/ABI を用いて測定した。今回の研究では、先行研究に従い¹²⁾¹³⁾ABI 1.1 未満を ABI 低下と定義した。

無症候性脳血管障害

1.5 テスラ頭部 MRI の撮影画像を用いて、無症候脳血管障害であるラクナ梗塞・白質病変 (脳室周囲および深部)・微小出血・脳動脈狭窄についての読影を行った。読影は、対象者の臨床情報を知らない脳神経外科専門医 2 名により実施した。判定結果が一致しなかったものについては、再度協議の上最終判定を行った。また、読影終了者が 100 名となった時点で、測定者間、測定者内一致度検定を実施し、測定精度に問題がないことを確認した。ラクナ梗塞、微小出血については、頭部 MRI 画像上病変を 1 個以上有する場合は所見ありと定義した。白質病変については、Fazekas らの分類¹⁴⁾に従い、grade3 以上を所見ありと定義した。脳動脈狭窄については、頭部 MR Angiography における軽度狭窄 (50% 未満) 以上を所見ありと定義した。

解析

甲状腺機能障害の分類について、TSH および FT4 がどちらも基準範囲内であるものを正常、TSH が基準値を上回るものの FT4 は基準範囲内であるものを潜在性甲状腺機能低下、TSH が基準値を下回るものの FT4 は基準範囲内であるものを潜在性甲状腺機能亢進と定義した。なお、FT4 が基準値を上回るもの (TSH は低下 (原発性) あるいは上昇 (中枢性)) を顕性甲状腺機能亢進、FT4 が基準値を下回るもの (TSH は上昇 (原発性) あるいは低下 (中枢性)) を顕性甲状腺機能低下と分類した。本研究では、それ以外のものは分類不能とした [今回の測定系における基準値 (FALCO) TSH : 0.54 ~ 4.54 μ IU/mL, FT4 : 0.97 ~ 1.72 ng/mL, FT3 : 2.1 ~ 4.2 pg/mL]。肥満度については body mass index; BMI (kg/m²) を指標として用いた。LDL コレステロール値は、Friedewald 式¹⁵⁾を用いて算出した。高血圧症の有無は、「診察室で測定した収縮期血圧が 140 mmHg 以上、あるいは診察室で測定した拡張期血圧が 90 mmHg 以上、あるいは降圧薬を内服している」と定義した。糖尿病の有無は、「空腹時血糖 126 mg/dL 以上、あるいは HbA1c (JDS) 6.1% 以上、あるいは糖尿病投薬治療中のもの」と定義した。運動習慣については、「3 ヶ月以上、週 1 日以上、1 日 10 分以上の運動を定期的に行っている」とものを運動習慣ありと定義した。ロジスティック回帰分析を用いて、各動脈硬化指標が有所見となるリスクの crude オッズ比 (OR) (図では Model 1)、年齢調整 OR (同 Model 2)、多変量調整 OR (同 Model 3) を算

出した。調整項目は、年齢(歳)、BMI(kg/m²)、LDL コレステロール値(mg/dL)、高血圧症の有無、糖尿病の有無、喫煙習慣 (never/former/current) 飲酒習慣 (never/former/current) 運動習慣の有無とし、冠動脈および大動脈石灰化では、さらに CT 種別も加えた。解析にあたって、統計ソフトは IBM SPSS Statistics version22.0J および 25.0J (IMB SPSS Inc., Chicago, IL, USA) を使用した。また、P 値 0.05 未満を統計学的に有意と定義した。

4 . 研究成果

(1) 潜在性甲状腺機能障害および甲状腺機能障害の有病率

初回調査の対象者のうちデータが欠損しているものを除外した 1,090 名(平均年齢 64.1±9.9 歳)について、解析検討を行った。対象者全体で TSH の最大値は 111.90μIU/mL、最小値は 0.118μIU/mL であった。1,090 名のうち大多数の 922 名 (全体の 84.6%、平均年齢 63.4±10.1 歳)において甲状腺機能は正常であり、潜在性甲状腺機能低下がある者は 104 名(有病率 9.5%、平均年齢 68.3±7.0 歳)、潜在性甲状腺機能亢進がある者は 17 名(有病率 1.6%、平均年齢 64.0±12.1 歳)であった。なお、顕性甲状腺機能低下の者は 22 名、顕性甲状腺機能亢進の者は 1 名、分類不能は 24 名であった。

また、潜在性甲状腺機能低下について、年齢階級別の有病率は 40 代で 0.79%、50 代で 6.09%、60 代で 10.77%、70 代 13.22%と年齢が上がるほど増加していた。

(2) 潜在性甲状腺機能障害と各動脈硬化指標との関連

調査対象者のうちデータが有効な 1,090 名について潜在性甲状腺機能障害と各動脈硬化指標との関連について解析を行った。なお、頭部 MRI を撮像した者は、この中で 738 名であった。以下、主に潜在性甲状腺機能低下の結果について示すこととする。

正常群、潜在性甲状腺機能低下群のベースライン特性を表 1 に示す。年齢、収縮期血圧、高血圧症、運動習慣、頸動脈プラークの項目において、正常群と潜在性甲状腺機能低下群の間で有意差を認めた。いずれも年齢による影響が大きいものと考えられた。

続いて、潜在性甲状腺機能低下のある群について、甲状腺機能正常群を reference とした各動脈硬化指標 - 冠動脈石灰化、大動脈石灰化、頸動脈プラーク、ABI 値の低下、および脳 MRI 検査におけるラクナ梗塞、微小出血、白質病変 (深部白質病変、脳室周囲白質病変)、脳動脈狭窄 - が陽性となるリスクのオッズ比を算出した。その結果、甲状腺機能正常群を reference とした潜在性甲状腺機能低下のある群の頸動脈プラークが有所見となるリスクの crude オッズ比 (以

表1. 対象者特性

	正常群	潜在性甲状腺機能低下群	P 値
人数 (名)	922	104	
年齢 (歳)	63.4 (10.1)	68.3 (7.0)	<0.001
甲状腺ホルモン			
TSH (μIU/mL)	1.993 (0.966)	6.166 (1.818)	<0.001
Free T4 (ng/dL)	1.274 (0.151)	1.178 (0.133)	<0.001
Free T3 (pg/mL)	3.184 (0.347)	3.051 (0.301)	<0.001
Body Mass Index (kg/m ²)	23.6 (3.0)	23.3 (3.0)	0.236
平均血圧 (mmHg)			
収縮期	136.0 (19.0)	141.0 (17.9)	0.012
拡張期	79.7 (11.1)	80.6 (9.9)	0.402
平均脈拍数 (bpm)	65.0 (9.9)	64.2 (11.2)	0.424
LDLコレステロール (mg/dL)	125.1 (31.2)	126.2 (31.8)	0.739
空腹時血糖 (mg/dL)	103 (22)	101 (19)	0.349
HbA1c (%)	5.7 (0.8)	5.7 (0.8)	0.602
高血圧症 (%)	54.4	68.3	0.007
糖尿病 (%)	22.3	22.1	0.958
生活習慣			
喫煙習慣 (%)			0.083
禁煙	50.9	58.7	
現在喫煙	32.9	22.1	
飲酒習慣 (%)	75.9	73.1	0.378
運動習慣 (%)	41.5	56.3	0.004
CT種別 (%)			0.298
EBCT	69.1	74.0	
MDCT	30.9	26.0	
動脈硬化指標 (%)			
CACスコア10以上	48.4	51.9	0.492
大動脈石灰化スコア100以上	66.2	66.3	0.970
頸動脈プラーク	76.8	85.6	0.041
ABI 1.1未満	26.9	29.8	0.532
無症候性脳血管障害(%)			
ラクナ梗塞	22.3	14.7	0.129
微小出血	13.9	14.7	0.864
脳室周囲白質病変	2.8	2.7	0.977
深部白質病変	22.8	22.7	0.986
脳動脈狭窄	29.8	24.0	0.296

連続変数は平均 (標準偏差)、カテゴリー変数は%で表示。

連続変数はt検定、カテゴリー変数はχ²検定にて検定。*有意水準:P<0.05。

下 OR) は 1.80 (95% 信頼区間 : 1.02 ~ 3.17、P=0.04) と有意に高値であったが、年齢調整後 OR は 1.15 (95% 信頼区間 : 0.63 ~ 2.07、P=0.65)、上記すべての項目で調整後の OR は、1.16 (95% 信頼区間 : 0.64 ~ 2.13、P=0.63) と高値ではあるものの有意な関連ではなくなった。図 1 にその結果を示す。頸動脈プラーク以外の動脈硬化指標についてはすべて有意な関連を認めなかった。

考察

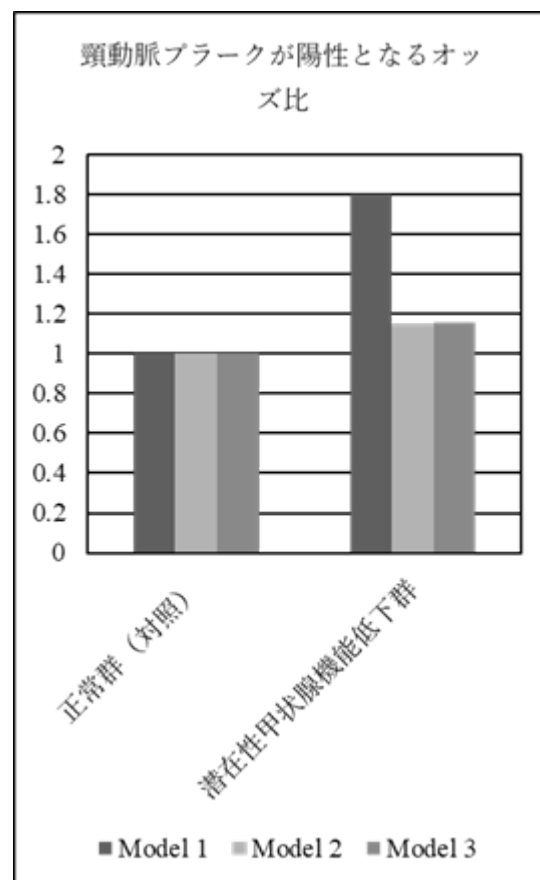
背景で述べたような主に欧米の先行研究で報告されている結果と同様の結果は、本研究においては見出すことができなかった。今回示した頸動脈プラークの関連についても、年齢調整にて関連の有意性が消失することから、臨床的意義のある関連性であるとは現時点では言い難いと考えられた。また、前述の通り、米国での潜在性甲状腺機能障害の有病率は男性で 3% とされるが、今回の研究結果から日本人一般男性での潜在性甲状腺機能障害の有病率は、機能低下だけでも 9.5% (全年代) と米国に比べて高かった。この理由は、滋賀県草津市は海に面してはいないものの、日本人全体としてやはり昆布などの海藻類の摂取量が欧米よりは多く、尿中ヨード濃度が高値であること等が影響している可能性が考えられる。ただし、本研究では尿中ヨード濃度の測定は行えておらず、その甲状腺機能への影響についてはこれ以上客観的に検討することができなかった。

本研究の限界としては、研究対象者が 40 ~ 79 歳の一般男性であり、本研究成果を助成など他集団に一般化することはできない点が挙げられる。

今後は、今回解析することができなかった、内臓脂肪 (皮下脂肪との比)、心周囲脂肪や 24 時間ホルター心電図検査における不整脈などの指標についても検討を行いたい。また、一般的に潜在甲状腺機能低下は男性よりも女性においてより多い傾向があると考えられ、今後、現在調査を進めている同研究の一般女性集団 (SESSA Women 研究) でも、是非、尿中ヨード濃度の測定を含めた甲状腺機能の測定を行いたいと考える。

< 引用文献 >

- 1) Lozano R, et al. Lancet. 2012; 380: 2095-128.
- 2) Biondi B, et al. Endocrine. 2004; 24: 1-13.
- 3) Brandt F, et al. Eur J Endocrinol. 2011; 165: 491-7.
- 4) Rodondi N, et al. JAMA. 2010; 304: 1365-74.
- 5) Collet TH, et al. Arch Intern Med. 2012; 172: 799-809.
- 6) Chaker L, et al. Eur J Epidemiol. 2014;29: 791-800.
- 7) Silva N, et al. Eur J Endocrinol. 2014; 171: 327-34.
- 8) Agatston AS, et al. J Am Coll Cardiol 1990;15:827-32.
- 9) Abbott RD, et al. Am J Epidemiol 2007;166:1280-7.
- 10) Kadota A, et al. J Atheroscler Thromb. 2013; 20: 755-766.
- 11) Sekikawa A, et al. Am J Epidemiol. 2007; 165: 617-24.



- 12) Hisamatsu T, et al. J Am Heart Assoc. 2016; 5: e003738. doi: 10.1161/JAHA. 116. 003738.
- 13) Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, et al. JAMA. 2008; 300: 197-208.
- 14) Fazekas F, et al. Am J Roentgenol. 1987; 149: 351-356.
- 15) Friedewald WT, et al. Clin Chem. 1972; 18: 499-502.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

1. Hisamatsu T, Torii S, et al(他 11 名, 7 番目). Association between excessive supraventricular ectopy and subclinical cerebrovascular disease: a population-based study. Eur J Neurology. 2019. Epub ahead of print.
2. Satoh A, Torii S, et al(他 13 名, 11 番目). The association of home and accurately measured office blood pressure with coronary artery calcification among general Japanese men. J Hypertens. 2019. Epub ahead of print.
3. Seto-Yukimura R, Torii S, et al(他 8 名, 4 番目). Reduced Lung Function and Cerebral Small Vessel Disease in Japanese Men: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). J Atheroscler Thromb. 2018; 25: 1009-1021.

他 6 論文。

〔学会発表〕(計 8 件)

1. Ito T, Torii S, et al(他 8 名, 7 番目). Association between intracranial subclinical vessel diseases and cognition in a community-based sample of Japanese men: Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). (Poster Presentation) American Heart Association Epidemiology/Lifestyle Scientific Sessions 2019. March 5-8, 2019. The Westin Galleria, Houston, Texas.
2. Pham T, Torii S, et al(他 9 名, 8 番目). Smoking associates with higher incidence and progression of coronary atherosclerosis in a community-based sample of Japanese men: a cohort study. (Poster Presentation) European Society of Cardiology Congress 2018. August 25-29, 2018. Munich, Germany.

他 6 件。

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

該当なし

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

滋賀動脈硬化疫学研究 SESSA Web サイト : <https://shiga-publichealth.jp/sessa/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

該当なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名 : 三浦 克之、上島 弘嗣、藤吉 朗、久松 隆史

ローマ字氏名 : Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima, Akira Fujiyoshi, Takashi Hisamatsu