

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590819

研究課題名(和文)慢性腎臓病に伴う甲状腺機能異常と循環器疾患危険因子に関する疫学研究

研究課題名(英文)Chronic kidney disease, thyroid dysfunction and cardiovascular risk

研究代表者

櫻井 勝 (SAKURAI, Masaru)

金沢医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90397216

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、職域集団を対象に、健常成人の甲状腺機能と腎機能の関連、および循環器疾患危険因子との関連を前向きに検討した。

推算糸球体濾過量(eGFR)は甲状腺機能(TSH)と弱い負の関連を認め( $r=-0.125$ ,  $p<0.001$ )、eGFRが低下しているものでは甲状腺機能異常の頻度が高かった。eGFR低下の有無で3年間のTSH変化量に差はなく、腎機能低下により将来の甲状腺機能は予知できなかった。TSHは将来の血圧や血清脂質の変化量と関連せず、TSH高値で腎機能低下を認めるものでは3年間のHDLコレステロールの低下が大きく、両者の合併はHDLコレステロール低下を介して心疾患リスクを高める可能性がある。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the association between chronic kidney disease, thyroid dysfunction and cardiovascular risk factors in Japanese men and women.

In a cross-sectional analyses, thyroid stimulating hormone (TSH) were related to the estimated glomerular filtration ratio (eGFR) ( $r=-0.125$ ,  $p<0.001$ ), and prevalence of thyroid dysfunction were higher in participants with low eGFR compared to those with normal eGFR.

Changes in TSH levels during a 3-year follow-up were not associated with baseline eGFR. Baseline TSH levels were not associated with a 3-year changes in cardiovascular risk factors such as blood pressure and plasma lipid levels. However, decrease in HDL-cholesterol were significantly higher for participants with hypothyroidism accompanied by renal dysfunction compared to those with normal thyroid/renal function. These results suggest that hypothyroidism accompanied by the renal dysfunction may higher the risk of cardiovascular disease through the decrease in HDL-cholesterol.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：疫学 生活習慣病 内分泌学

## 1. 研究開始当初の背景

原発性甲状腺機能低下症は頻度の高い疾病であり、中高年男女の有病率は 5-7%、甲状腺刺激ホルモン (TSH) の上昇のみを認める潜在性甲状腺機能低下症も含めると 10%以上である。潜在性甲状腺機能低下症は年に 2-5% の割合で潜在性甲状腺機能低下に進行する。甲状腺機能低下症はゆるやかに進行することが多く、自覚症状が出現しても気づきにくく、特に高齢者においては加齢現象と間違えられ放置されることも多い。また、潜在性甲状腺機能低下症であっても、虚血性心疾患を含めた循環器疾患死亡リスクは増大することが報告されている。

甲状腺機能低下の原因としては慢性甲状腺炎が最も多い。また、慢性甲状腺炎に伴う甲状腺機能低下症は加齢により顕性化しやすいことが知られている。日本を含めた海藻類摂取が多い地方におけるヨード過剰摂取やヨード系造影剤の使用など、ヨードによる甲状腺機能異常も比較的多い原因である。

慢性腎臓病は頻度の高い疾患であり、糸球体濾過量 (GFR) の低下 ( $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  以下) は、日本人成人男女の 20%以上に認める。近年、一般成人を対象とした疫学研究でも循環器疾患危険因子としての慢性腎臓病が注目されており、その機序としては慢性腎疾患の背景に存在する高血圧、糖尿病といった循環器危険因子の存在、腎障害による酸化ストレス、炎症、レニン-アンジオテンシン系の亢進などが考えられているが、まだ不明な点も多い。

腎機能が低下した状態では腎臓からのヨード排泄が低下しており、ヨード蓄積にともなう潜在性甲状腺機能低下症を合併しやすい可能性がある。そこで仮説として、慢性腎臓病では合併する潜在性甲状腺機能が循環器疾患リスクを高めている可能性が考えられる。慢性腎臓病と甲状腺機能に関する米国からの報告では、GFR が  $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  以下に低下した対象者では、潜在性甲状腺機能低下の有病率が 18%と GFR 正常者と比較し 2.5 倍に有意に上昇していることが報告されている。しかしながら、慢性腎臓病と甲状腺機能の関連を検討した報告はこの一つのみである。さらに、特に海藻類の摂取の多い日本人において慢性腎臓病の甲状腺機能への影響は大きい可能性があり、日本人における検討は重要と考えられる。

## 2. 研究の目的

今回、職域中年男女の健康診断で得られた腎機能、および肥満・代謝の指標と、健康診断の際の血液検体で測定された甲状腺機能検査値を繰り返し測定し、横断的・縦断的な解析から甲状腺機能、腎機能と代謝異常との関連を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究では、職域集団を対象に、2009 年および 2012 年の健康診断の採血時に測定した腎機能、甲状腺機能と、健診データにおける BMI、血圧、血清脂質、血糖値などの動脈硬化危険因子との関連を検討した。

### (1) 対象者

北陸の某金属製品製造業事業所において、2009 年に企業の健康診断を受診した 36 歳から 55 歳の男女 2,299 名を対象とした。

### (2) 対象者の健康診断データの収集

2009 年および 2012 年の企業で実施した健康診断の結果から、以下のデータを収集した。

問診：健康状況や内服治療の有無、喫煙や飲酒状況、日常生活活動量

身体計測：身長、体重、ウエスト周囲径、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)

早朝空腹時採血による血液検査データ：総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、HDL コレステロール (HDLc)、空腹時血糖値 (FPG)、ヘモグロビン A1c (HbA1c) (JDS 値)、血清クレアチニン値 (sCr)

推算糸球体濾過量 (eGFR) および HbA1c (NGSP 値) は以下の式を用いて計算した。

$$\text{eGFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{sCr} - 1.094 \times \text{age} - 0.287 \times 1.739 \text{ (女性)}$$

$$\text{HbA1c (NGSP 値) (\%)} = 1.02 \times \text{HbA1c (JDS 値) (\%)} + 0.25$$

### (3) 甲状腺刺激ホルモンの測定

2011 年に、2009 年の健診時の保存血清を用いて、甲状腺刺激ホルモン (TSH) を測定した。また、2012 年時には、健診の際に TSH の項目を追加して測定した。TSH の測定には、chemiluminescent immunoassay (CLIA 法) (Chemilumi ACS-TSH; Siemens Healthcare Diagnostics K.K., Tokyo, Japan) を用いて測定した。

#### (4) 解析方法

##### 横断研究：甲状腺機能と腎機能の関連

2009年の企業の健診を受診した2,362名(男性1,219名,女性1,143名)のうち,ウエスト周囲径やsCrなどの測定項目データの欠損者,および血清保存のない対象者を除いた122名を除外した2,240名を対象に腎機能と甲状腺機能との関連を検討した。

腎機能と甲状腺機能の関連については,TSHとeGFRの相関を検討した。また,eGFRが60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未滿を腎機能低下と判定し,腎機能低下の有無で甲状腺機能異常の有病率の割合を二乗検定で比較した。なお,TSHは対数正規分布に従うと考え,対数変換して解析に用いた。

##### 横断研究：正常甲状腺機能範囲内のTSHと肥満の関連

横断研究の対象者のうち,TSHが正常範囲外のもの,および甲状腺機能異常の既往者203名を除外した2,037名(男性1,044名,女性993名)を対象とした。性別にTSH四分位における体重,BMI,ウエスト周囲径の平均値を比較した。TSH四分位の各変数の中央値を代表値とし,重回帰分析にて傾向性の検定を行った。また,男性では,甲状腺機能および肥満に喫煙が影響を与えることから,甲状腺と肥満の関連における喫煙の交互作用を検討した。

##### 縦断研究：腎機能が甲状腺機能の経年変化に及ぼす影響と,各々が代謝異常に与える効果

対象者の所属する企業の定期健康診断を利用して,ベースラインから3年後の2012年の健康診断の際に甲状腺機能を測定した。35歳以上の男女2,884名に対して甲状腺刺激ホルモンの測定した。2009年,2012年の2回とも健診の際に甲状腺機能を測定し,健康診断のデータに不備のない対象者1,400名(男性675名,女性725名)に対して,eGFRとTSHの変化量の相関を検討した。また,3年間の血圧および血清脂質の変化量とベースラインのTSHおよびTSH変化量との相関を検討した。

## 4. 研究成果

#### (1) 横断研究：甲状腺機能と腎機能の関連

甲状腺機能と腎機能の相関を検討した。eGFRとlogTSHは有意な負の関連,すなわちeGFRが低いものではTSHが高いという関連を認めたものの(図1),相関係数 $r=-0.125$ , $p<0.001$ (男性 $-0.155$ ,女性 $-0.107$ ,ともに $p<0.001$ )と相関の強さは弱いものであった。

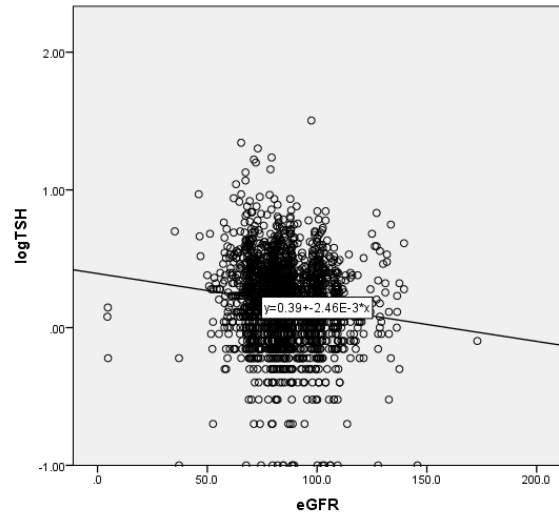


図1. 腎機能(eGFR)と甲状腺機能(logTSH)の相関(男女計)

腎機能の低下有無で甲状腺機能異常の有病率を比較したところ,TSH低値(甲状腺機能亢進)およびTSH高値(甲状腺機能低下)の有病率はともに,eGFR 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未滿のもの多かった( $p<0.039$ ) (図2)。

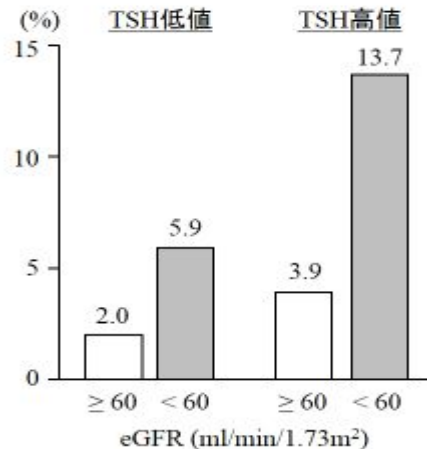


図2. 腎機能の低下の有無別に見た甲状腺機能異常の有病率(%)

#### (2) 横断研究：正常甲状腺機能範囲内のTSHと肥満の関連

TSHが正常範囲外や甲状腺機能異常の既往者203名を除外し2,037名(男性1,044名,女性993名)に対して,甲状腺機能(TSH)と肥満の関連を検討した。対象者の体重,body mass index (BMI),ウエスト周囲径の平均値は各々,男性で69.2 kg, 23.7 kg/m<sup>2</sup>, 83.2 cm,女性で55.3 kg, 22.3 kg/m<sup>2</sup>, and 74.3 cmであった。TSH四分位において,男性ではTSHが高いものほど,体重が多く( $p$  for trend = 0.016),BMIが大きかった( $p$  for trend = 0.044) (図3)。

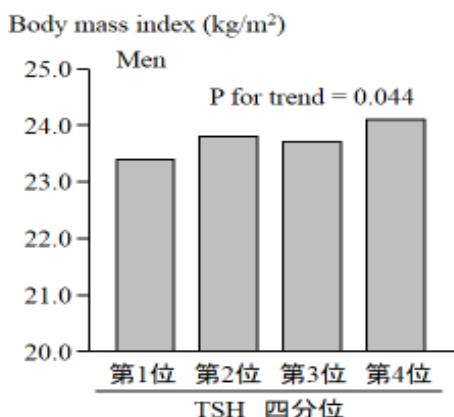


図3 . BMIとTSHの関連 (男性)

喫煙と甲状腺機能は体重の関連において有意な交互作用を認め ( $p = 0.013$ ), TSHと体重の関連は非喫煙者のみで有意であった(図4).

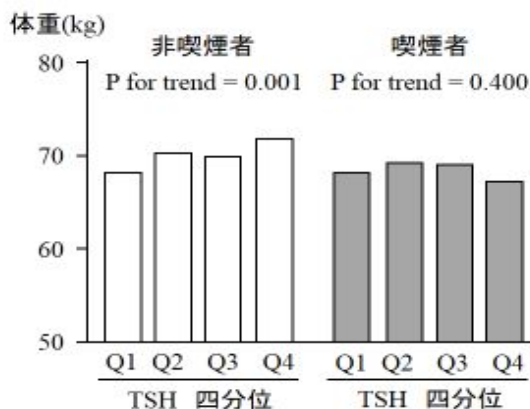


図4 . 喫煙の有無別に見た体重とTSHの関連 (男性) (交互作用  $p = 0.013$ )

TSHとウエスト周囲径とは有意な関連は認めなかった. 女性では, TSHと肥満の指標との間に有意な関連は認めなかった(図5).

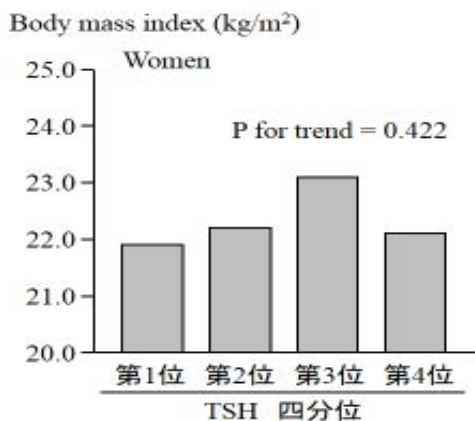


図5 . BMIとTSHの関連 (女性)

今回の検討から, 特に男性においてTSHと肥満の関連には喫煙状態が大きく影響することが明らかとなった.

(3) 縦断研究: 腎機能が甲状腺機能の経年変化に及ぼす影響と, 各々が代謝異常に与える効果

2009年の甲状腺機能正常者のうち, 2012年にTSHを再測定した1,400名について, 腎機能, TSHと代謝異常の関連について検討した.

ベースラインの腎機能が3年間のTSHの変化に及ぼす影響

CKDを有するものでは腎のヨード排泄が低下しているために甲状腺機能低下症を起こしやすい, という仮説を検証すべく, 腎機能とTSHとの関連を検討した. 2009年の健診時にeGFR 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満の腎機能低下者(30名)と腎機能正常者(1,370名)でTSHの3年間の変化を比較したところ, 3年のTSHの変化量(標準偏差)は, 腎機能正常者で0.1(3.8), 腎機能低下者で-0.3(1.2)で, 両者に差は認めなかった( $p=0.578$ ). また, TSHの3年間の変化量は, ベースラインのeGFRとは相関を認めなかった( $r=0.025$ ,  $p=0.351$ ). 一方で, 特に女性において, 3年間のeGFRの変化量は3年間のTSH変化量と弱い負の相関を認め( $r=-0.116$ ,  $p<0.01$ ), 腎機能の低下したもののほどTSHは上昇していた.

以上の結果から, 腎機能とTSHは関連を認めるものの, ベースラインの腎機能のみで将来のTSHの変化を予測することは不可能と考えられた.

甲状腺機能の変化が代謝異常に及ぼす影響  
ベースラインのTSHおよび3年間のTSHの変化と代謝異常の関連を検討した.

男女ともにおいて, ベースラインのTSH値は, SBP, DBP, HbA1c, TC, TG, HDLcの各々の3年間の変化量と相関を認めなかった.

TSHの3年間の変化量は, SBP, DBP, HbA1c, TGの3年間の変化量と相関は認めず, TC, nonHDLコレステロールとごく弱い有意な相関を認めた(各々  $r=0.077$ ,  $p<0.01$ ,  $r=0.087$ ,  $p<0.001$ ). この関連は男女で同様であった.

TSHとTCやnonHDLコレステロールの各々の変化量は相関を認め, すなわちTSHが高くなるものほどコレステロールは上昇した. 一方で血圧, 血清脂質, HbA1cの変化量はベースラインのTSHとは関連を認めず, すなわち現在の甲状腺機能から将来の代謝異常を予測することは困難であることが示された.

甲状腺機能低下, 腎機能低下の合併と代謝異常

GFR低下(eGFR 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満)の有無およびTSH高値(4.0  $\mu$ U/mL以上)の有無で4群に分類し, 各群における代謝異常値の3年間の変化を比較検討した.

血圧, HbA1c, TC, TGは4群で差は認めな

かった。HDLc は4群間で有意差を認め(p for ANOVA = 0.031), ベースラインで GFR 低下と甲状腺機能低下を合併するものでは, 3年間の HDLc の低下の程度が最も大きかった(図6)。

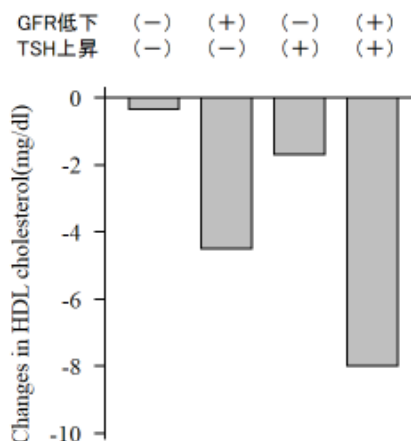


図6 .GFR 低下と TSH 上昇の合併が, 3年間の HDL コレステロール値の変化に及ぼす影響

#### (4) 結果のまとめ

TSH と eGFR は有意な関連を認め, eGFR の低値の者では甲状腺機能異常の合併頻度が高かった。また, TSH が基準値内にあっても, TSH は肥満の有病に影響する可能性が示唆された。

eGFR 低下と TSH 高値の両者を合併するものでは, その後の3年間の血圧や総コレステロール値の変化には影響を与えないものの, 3年間の HDLc の低下がより顕著であった。甲状腺機能低下症および慢性腎臓病はともに心血管疾患の危険因子であるが, 両者はお互いに影響しあい, さらに両者の合併は HDLc 低値を介して心血管疾患リスクを高めている可能性が示唆された。

## 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 1 件)

1. Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Yoshita K, Takamura T, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakashima M, Nogawa N, Suwazono Y, Nakagawa H. Association between serum thyroid stimulating hormone within the normal range and indices of obesity in Japanese men and women. Intern Med 2014; 53: 669-674. 査読有。

[学会発表](計 0 件)

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

櫻井 勝 (SAKURAI, Masaru)  
金沢医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 90397216

### (2)研究分担者

中川 秀昭 (NAKAGAWA, Hideaki)  
金沢医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 00097437

由田 克士 (YOSHITA, Katsushi)  
大阪市立大学・生活科学研究科・教授  
研究者番号: 60299245

### (3)連携研究者

森河 裕子 (MORIKAWA, Yuko)  
金沢医科大学・看護学部・教授  
研究者番号: 20210156

中村 幸志 (NAKAMURA, Koshi)  
金沢医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 80422898