

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(坂巻 浩二) 印

Association between high normal-range thyrotropin concentration and carotid intima-media thickness in euthyroid premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women

(甲状腺機能基準範囲内の閉経前、周閉経期、閉経後の女性における甲状腺刺激ホルモン濃度と頸動脈内中膜厚の関連)

【背景と目的】甲状腺ホルモンは全身の代謝促進に重要な役割を果たし、心血管系にも様々な影響を及ぼす。甲状腺機能低下症は血管抵抗の増加、心収縮や心拍出量の低下と関連し、コレステロールの上昇を介してアテローム性動脈硬化や冠動脈疾患を加速させる。血中甲状腺ホルモンは基準範囲内だが、甲状腺刺激ホルモン(TSH)のみ高値を示す潜在性甲状腺機能低下症であっても、動脈硬化や心筋梗塞のリスクが上昇すると報告されている。近年、甲状腺機能のわずかな低下が早産や流産と関わるということが報告されており、妊娠初期には胎児発育への影響を考慮しTSHを2.5 $\mu\text{IU/mL}$ 以下に保つことが推奨されている。一方で、動脈硬化とTSH値の詳細な変化の関連については報告が少なく、将来の心血管疾患を予防するための適切なTSHのカットオフ値はこれまでに設定されていない。また、女性では閉経後に動脈硬化のリスクが増大することが報告されているが、動脈硬化とTSHの詳細な変化やカットオフ値との関連が閉経前後にどのように変化するかは不明である。今回、甲状腺機能基準範囲内の女性健診受診者を対象とし、閉経前、周閉経期、閉経後において、頸動脈超音波検査による頸動脈硬化所見と関連する血清TSHのカットオフ値の設定を目的として検討を行った。

【方法】本研究は、日高病院の人間ドック受診女性1221名において、服薬既往がなく、甲状腺機能が基準範囲内にある女性468名を解析対象とし、倫理審査委員会の承認（承認番号186）を得て実施した。測定項目は体重、BMI、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、総コレステロール(TC)、HDLコレステロール(HDL-C)、中性脂肪(TG)、LDLコレステロール(LDL-C)、血糖(PG)、HbA1c、 FT_4 、TSHに加え頸動脈超音波による最大内中膜厚(max IMT)とした。閉経状態は、最後の月経日と月経周期の問診で確認し、閉経前(114名)、周閉経期(93名)、閉経後(261名)に分け、各項目を3群間比較した。max IMTが1.1 mm以上を頸動脈プラークがあると定義し、プラークの有無で各項目を比較した。目的変数を頸動脈プラークとした多重ロジスティック回帰分析を行った。TSH濃度ごとに2.0 $\mu\text{IU/mL}$ 未満、2.0-2.5 $\mu\text{IU/mL}$ 、2.5-3.0 $\mu\text{IU/mL}$ 、3.0 $\mu\text{IU/mL}$ 以上と階層化し、max IMTを閉経期ごとに4群間比較した。さらにTSH 2.0、2.5、3.0 $\mu\text{IU/mL}$ の各カットオフ値について閉経期ごとに2群間で各項目を比較した。

【結果】閉経前、周閉経期、閉経後における3群間比較では、閉経の進行に従い段階的にFT₄、max IMTが有意に上昇した。プラークの有無での2群比較では、プラークの有る群が無い群に比し、TSH、max IMTは有意に高値となった。多重ロジスティック回帰分析では年齢、TSHが頸動脈プラークの独立した説明変数となった。TSH濃度階層化での4群間比較では、閉経後のみ有意差が認められ、TSHの上昇に伴いmax IMTが増加する傾向が示された。TSHの各カットオフ値での2群間比較では、閉経後のみ、カットオフ値3.0 μIU/mLの場合、高値群はTC、LDL-C、max IMTが有意に高値を示したが、カットオフ値2.5 μIU/mLでは、高値群でmax IMTのみ有意に高値を示した。

【考察】基準範囲内の甲状腺機能においても2.5 μIU/mL以上の血清TSH濃度は、動脈硬化のリスクとなるメタボリック症候群の進行に有意に関連し、閉経後女性ではその関連がより強いと報告されている。また、頸動脈超音波によるmean IMTは、基準範囲内における血清FT₄と負に相関し、血清TSHと正に相関すると報告されている。一方、閉経後女性では、2.5 μIU/mL以上の血清TSH濃度において脈波伝播速度が有意に高値を示すが、頸動脈のmean IMTには有意差が見られないことが報告されている。今回の研究では、頸動脈のmax IMTとTSHのカットオフ値2.5 μIU/mL以上の間の関連が、閉経前および周閉経期女性には認められず、閉経後女性においてのみ確認された。さらに、TSHのカットオフ値3.0 μIU/mLで、max IMTとともに認める高LDLコレステロールとの関連が、カットオフ値2.5 μIU/mLでは確認されなかった。この結果は、甲状腺ホルモンの血管への直接作用を示唆するものと考えられた。

【結語】本研究により、甲状腺機能基準範囲内の女性においてTSHは頸動脈プラークの独立した関連因子であり、血清TSH濃度が2.5 μIU/mL以上の閉経後女性は、高コレステロール血症を介さずにmax IMTが有意に高値となることが明らかとなった。血清TSH濃度測定における2.5 μIU/mL以上の検査所見は、特に閉経後の女性において頸動脈硬化のリスクを高める可能性が示唆された。