

は男性 75.0% ,女性 10.5%であった。HDL コレステロールと収縮期血圧は女性のほうが高く各々、総コレステロールは男性 188.8±28.4mg/dl、女性 208.8±31.2mg/dl HDL コレステロールは男性 49.4±15.2mg/dl、女性 52.5±11.9mg/dl であった。また、約 27%が降圧剤を内服していた。ABI との単相関では、男性、女性ともに総コレステロールと ABI で有意な負の相関を認めた。他の因子では有意な相関は認められない。ABI を従属変数とした重回帰分析を行ったところ、総コレステロールと喫煙が有意な説明因子として採択された。

ASO の頻度は全体では 2.7%、男性 3.1%、女性 2.5%であった。また 60 歳で分けると、60 歳未満で男性は 1.6%、女性は 0.7%、全体では 1.0%。

60 歳以上の高齢者では男性 3.6%、女性 3.3%、全体で 3.4%であり、男女とも有意に 60 歳以上の群で ASO の頻度が多かった。高脂血症を有する群は ASO 群、非 ASO 群各々、65.8%、51.7% と ASO 群で高い傾向を認めた。

#### D. 考察

ABI 値 0.9 未満で定義した ASO のこれまでの頻度の報告ではロツテルダムスタディーで男性 16.9%、女性 20.5%、ARIC study で男性 3%、女性 3%、NI-HON-SAN study で 7.9%、青森の糖尿病患者調査で 8.4%などであり、人種、年齢、基礎疾患等の対象の相違でその頻度にばらつきが認められる。今回の一般住民を対象とした調査では ASO の頻度は男女 2.7%、男性 3.1%、女性 2.5%であり、欧米の報告よりも少ないものであった。

ABI 異常の危険因子についてはいくつかの報告があり、高血圧、糖尿病、血清総コレステロール、喫煙との正の相関、HDL コレステロールとは負の相関があるといわれている。今回の調査でも、ASO 群における喫煙者の割合は 36.8%、非 ASO 群で 19.8%、糖尿病を有する頻度は ASO 群 18.4%、非 ASO 群 9.0%と有意に ASO 群でその頻度が高かった。高脂血症を有する群は ASO 群、非 ASO 群で各々、65.8%、51.7%と ASO 群

で高い傾向を認めた。従来いわれている各動脈硬化危険因子との関連が、日本人一般集団でも確認された成績と考えられる。とくに、総コレステロール値と ABI との関連が多変量解析でも認められたことは日本人の動脈硬化性疾患の初期病変にコレステロールが関与していることを確認する成績と考えられた。

#### E. 結論

地域住民検診受診者 1,398 名 (平均 64 歳) について FormPWV/ABI にて ABI を測定し、左右いずれかの ABI が 0.9 未満と定義した ASO の頻度と背景因子を検討した。

その結果、①ASO の頻度は男女 2.7%で、60 歳以上では 3.4%、60 歳未満では 1.0%であった。②平均 ABI と各危険因子との関係では総コレステロール、喫煙者との関連が認められた。□男性では危険因子の集積に従い ASO の頻度が増加し、女性では危険因子が 3 個以上でその頻度が増加することが示された。

今回、ASO の症状は検討していないが潜在的な ASO のスクリーニングとして FormPWV/ABI による ABI の測定は有用であると思われる。また総コレステロール値上昇に代表される、脂質代謝異常が日本人の動脈硬化性疾患の初期病変に密接に関連している可能性が示された。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Diabetes Care, 29, 1128-1129, 2006

Hypertens. Research, 29, 961-967, 2006

Medical Hypotheses and Research, 3, 751-760, 2006

##### 2. 学会発表 なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

共同研究者：斎藤重幸、大西浩文、赤坂 憲

分担研究者 白井厚治 東邦大学医療センター佐倉病院 内科学 教授

宮下 洋 東邦大学医療センター佐倉病院 内科学

協力者： 鈴木賢二 動脈硬化疫学研究所

目的：血清トリグリセリドの基準値設定の根拠は必ずしも確立されたものではない。また脂質代謝異常の新しい指標として non HDL-コレステロールの有用性が検討されている。今回、II型高脂血症でのトリグリセリド値と non HDL-コレステロールの意義を明らかにするために、健診受診者を対象として高コレステロール血症存在下でのトリグリセリド値の意義と non HDL コレステロールの意義を、心電図異常と cardio-ankle vascular index(CAVI)を指標にして検討した。

対象と方法；対象は、都市部を中心とした 2006 年度集団検診受診者で、男性 8,348 名、女性 8,010 名。年齢は、40 歳から 69 歳まで。心電図分析：心電図異常は、1982 年 ミネソタコード、2000 年厚生労働省管理研究班の答申に基づき、ST 降下を持つものを心電図異常とした。CAVI は、ベッド上仰臥位にて両側上腕と足首に cuff を巻き、10 分間安静の後に測定を行った。測定器はフクダ電子の VASERA を使用した。高血圧は収縮期血圧 140mmHg 以上、または拡張期 90mmHg 以上とした。耐糖能異常は空腹時血糖値 110mg/dl 以上、または HbA1c5.8%以上とした。

結果：TC $\geq$  220 mg/dl のとき、トリグリセリド値と心電図異常の出現率ほぼ直線的な相関関係を認めた。その相関関係はトリグリセリド値 75mg/dl あたりから認められた。対して TC $<$ 220mg/dl では、トリグリセリド値と心電図異常の出現率の間には相関関係は認めなかった。non HDL-コレステロールと心電図異常出現頻度はきれいな直線関係を認め、その出現閾値は non HDL-コレステロール 100mg/dl であった。CAVI とトリグリセリド値の関係をみると、高 TC 血症の有無に関わらずトリグリセリド値の上昇とともに CAVI 値は上昇することを認めた。ただし危険因子が合併するとトリグリセリドの促進因子としての影響は消失した。CAVI と non HDL-コレステロールの関係もトリグリセリド値とほぼ同様であり、高血圧、耐糖能異常の合併がない場合には、CAVI 値と正の相関を認めたが、危険因子が合併するとその促進因子としての影響は消失した。

結論：トリグリセリド値と non HDL-コレステロールは、心電図異常および CAVI のリスクになりうる。その出現閾値はトリグリセリド値 76mg/dl、non HDL-コレステロール 100mg/dl であった。ただし高血圧、耐糖能異常の合併があるとその傾向は消失した。

#### A. 研究目的

動脈硬化症への血清脂質の危険度は、従来コレステロールについては大規模前向き調査結果に基づき規定されてきたが、中性脂肪については、十分な前向き調査とそれに基づく根拠が必ずしも充分ではない。

2004 年に本研究班で行われた、九州脂質介入試験と千葉脂質介入試験結果を用いた血清トリグリセリド値と心血管イベント発生とのメタアナリシスにおいても、イベント発生例が少なく明確な結果が得られなかった。

2005 年は、多数の検診受診者における虚血性心電図

異常の出現率を指標にし、トリグリセリドとHDL-コレステロールの値の基準値を明らかにできるかを検証した。その結果トリグリセリドは、心電図異常のリスクになり、リスク最低値40mg/dlに比し、現在用いているトリグリセリド値150mg/dlは、約2倍の危険度に相当すること、またHDL-コレステロール40mg/dlは、1.5倍の危険度に相当することを報告した。

2006年は、II型高脂血症でのトリグリセリド値とnon HDL-コレステロールの意義を明らかにするために、健診受診者を対象として高コレステロール血症存在下でのトリグリセリド値の意義とnon HDLコレステロールの意義を、心電図異常とcardio-ankle vascular index(CAVI)を指標にして検討した。CAVIは、大動脈、大腿動脈、下腿動脈を一体化した場合の血管弾性をみる指標として最近開発されたものである。

## B. 研究方法

対象は、都市部を中心とした2006年度集団検診受診者で、男性8,348名、女性8,010名。年齢は、40歳から69歳まで。採血は、朝食抜きの午前中に行った。

心電図分析：

虚血性心電図変化として、今回は、以下を採用した。1982年 ミネソタコード、2000年厚生労働省管理研究班の基準を参考に、

- ST降下
- 1) ST低下：ST・J降下 $>0.2\text{mV}$ かつST部水平・下向き $0.1\text{mV}<\text{ST}\cdot\text{J}$ 下降 $<0.2\text{mV}$ 、かつST部は水平・下向き
  - 2)  $0.05\text{mV}<\text{ST}\cdot\text{J}$ 下降 $<0.1\text{mV}$ 、かつST部は水平・下向き
  - 3) ST・J下降 $<0.05\text{mV}$ で、ST部が下向きかつST部又はT最低部 $>\text{PR}$ 基線下 $0.05\text{mV}$

CAVIの測定は以下の方法で行った。

ベッド上仰臥位にて両側上腕と足首にcuffを巻き、10分間安静の後に測定を行った。測定器はフクダ電子のVASERAを使用した。

高血圧は収縮期血圧140mmHg以上、または拡張期90mmHg以上とした。耐糖能異常は空腹時血糖値110mg/dl以上、またはHbA1c5.8%以上とした。

## C&D. 研究結果と考察

### 1. II型高脂血症におけるトリグリセリド値と心電図異常発生率の関係

図1に示すごとく、 $\text{TC}\geq 220\text{mg/dl}$ のとき、トリグ

リセリド値と心電図異常の出現率は正の相関関係を認めた。その相関関係はトリグリセリド値75mg/dlあたりから認められた。対して $\text{TC}<220\text{mg/dl}$ では、トリグリセリド値と心電図異常の出現率の間には相関関係は認めなかった。この結果からII型高脂血症ではトリグリセリド値が心電図異常の促進因子となることが示された。またII型高脂血症ではトリグリセリド値を75mg/dl以下まで低下する必要があることが示唆された。

### 2. non HDL-コレステロール値と心電図異常発生率

non HDL-コレステロールと心電図異常出現頻度はきれいな直線関係を認めた(図2)。その直線関係はnon HDL-コレステロールが100mg/dlあたりから出現するため、その値は100mg/dl以下にする必要があると推察された

### 3. II型高脂血症におけるトリグリセリド値とCAVI値の関係

CAVIとトリグリセリド値の関係をみると、高TC血症の有無に関わらずトリグリセリド値の上昇とともにCAVI値は上昇することを認めた(図3)。その上昇は高TC血症存在下で非存在下に比し、やや強い傾向を示した。さらに代表的動脈硬化危険因子である高血圧、耐糖能異常の合併がこの傾向にいかなる影響を及ぼすかを検討した。高TC血症存在下(図4)および非存在下(図5)ともに高血圧、耐糖能異常の合併がない場合には、トリグリセリド値とCAVI値とは相関を認めた。すなわちトリグリセリド値が、CAVIの促進因子になることが示唆された。しかしながら危険因子が合併するとトリグリセリド値の促進因子としての影響は消失した。

### 4. non HDL-コレステロール値とCAVI値の関係

図6にCAVIとnon HDL-コレステロールの関係を示す。その関係はトリグリセリド値とほぼ同様であり、高血圧、耐糖能異常の合併がない場合には、non HDL-コレステロールはCAVI値と正の相関を認めたが、それら危険因子が合併するとその促進因子としての影響は消失した。

## F. 結論

トリグリセリドの動脈硬化への閾値については、暫定的に、150mg/dl前後が規定されているが、高脂血

症の型別に関係なくこの閾値を用いてよいかという点に関しては必ずしも明確な根拠は示されてこなかった。

今回の調査で、高TC血症非合併例ではトリグリセリド値と心電図異常出現頻度に関係を認めなかった。対して高TC血症合併例、すなわちII型高脂血症ではトリグリセリド値が心電図異常の促進因子となることが示され、その場合トリグリセリド値を75mg/dl以下まで低下する必要があることが示唆された。この結果はII型高脂血症の中に高LDL血症や高レムナント血症が存在することが関係していることを示唆するものかもしれない。特にレムナントの出現はトリグリセリド値に相関することが知られており、今回のトリグリセリド値と心電図異常出現頻度の相関関係はレムナント値を間接的にみている結果と考えられる。一方 non HDL-コレステロールはLDLやレムナントを含んだ総合的なリポタンパク質の指標であり、これを用いると心電図異常出現頻度は直線的な増加を認めた。今後、脂質代謝異常の指標として non HDL-コレステロールが有用となる可能性が示唆された。

CAVIは、血圧に影響を受けずに血管の弾性機能をみる方法として、最近開発された。その原理は、stiffness parameter  $\beta$  から発している。CAVIが高値を示した場合には血管弾性能の低下、すなわち動脈硬化が生じていることを示唆する。今回CAVIとトリグリセリド値の関係をみると、トリグリセリド値は弱い傾向ながらその促進因子となりうるということが示唆された。さらに危険因子の重複がこの結果にいかに関与を及ぼすかを non HDL-コレステロールも含め検討した。高血圧、耐糖能異常の合併がないとトリグリセリド値と non HDL-コレステロールはCAVIの促進因子となりうるが、それら危険因子が合併するとその促進因子としての影響は消失した。この結果は、危険因子重複のない場合には純粋に脂質代謝異常と血管弾性能の関係をみるのが可能であるのに対して、危険因子が重複するとその背景にインスリン抵抗性の存在が生じてくるためと考えられる。インスリン抵抗性下では重複した疾患の重症度よりも、危険因子の重複数に疾患としての重症度が反映される。そのため、トリグリセリド値や non HDL-コレステロールといった個々の指標でみても、CAVIの異常

を反映してこないと考えられた。

今回の結果を総括的にみると、II型高脂血症ではトリグリセリド値が動脈硬化の危険因子となりうるということが示唆され、その閾値は75mg/dlであった。その背景にはレムナントやLDLの存在が関与することが示唆された。一方 non HDL-コレステロールはその閾値が100mg/dlであった。LDLやレムナントを総括的に反映する non HDL-コレステロールは脂質代謝異常をみていくうえで重要な指標となることが予想された。

G. 研究発表 なし

I. 論文発表 なし

H. 知的財産権の出願、登録状況 なし

図1

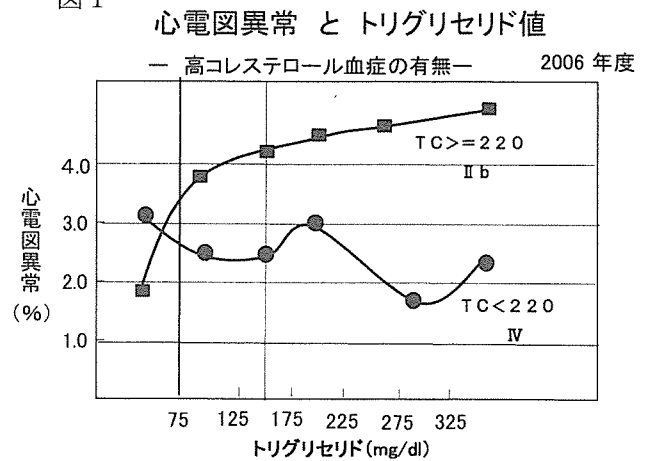


図2

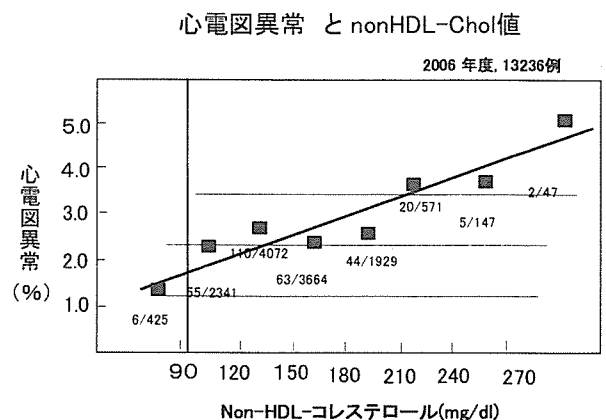


図 3

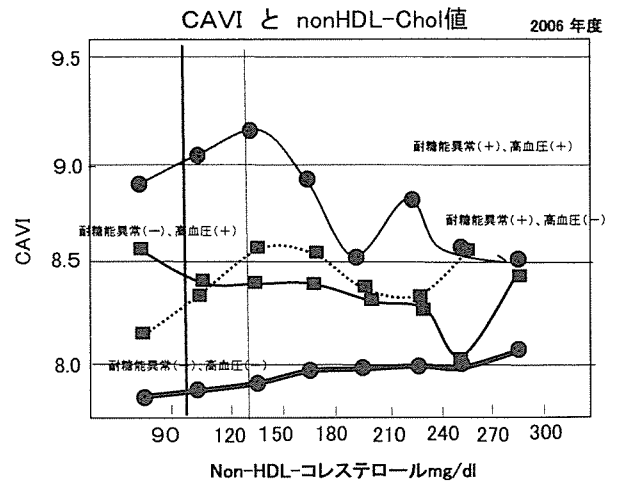
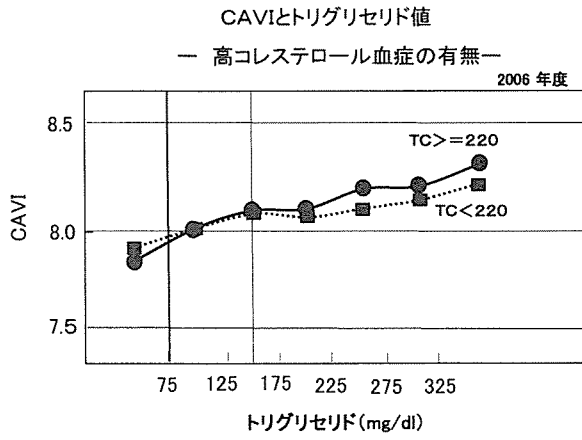


図 4

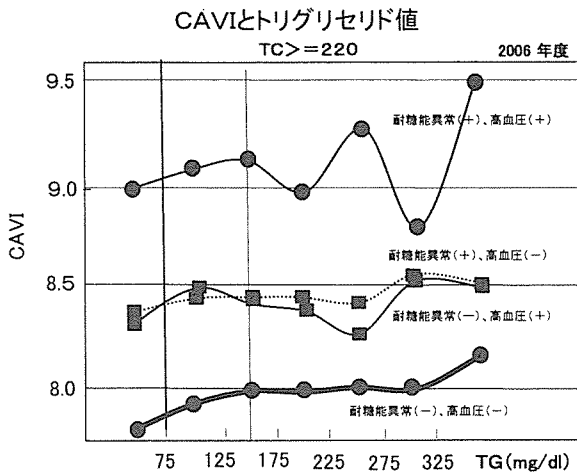


図 5

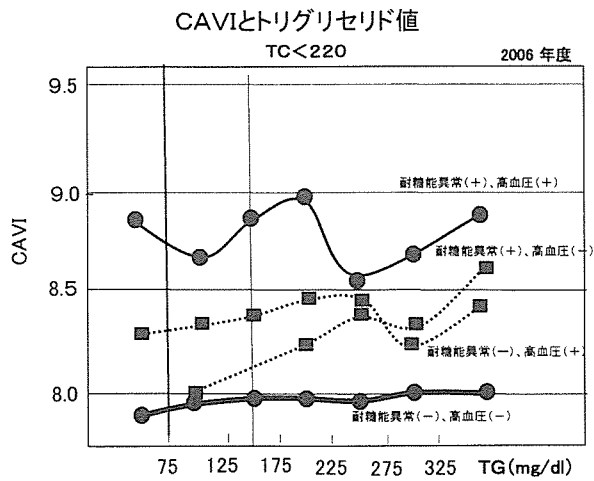


図 6

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
後藤田 貴也	メタボリックシン ドロームの原因遺 伝子		医学のあゆみ	217巻1 号	東京	医歯薬 出版社	127-133

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kidokoro-Kunii Y, Emoto N, Ch o K, Oikawa S:	Analysis of the factor s associated with Tc-9 9m pertechnetate upt ake in thyrotoxicosis and Graves' disease.	J Nippon Me d Sch	73(1)	10-11,	2006
Sasaki J, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, M atsuzawa Y, Na atsuzawa Y, Na kaya N, Oikawa S, Saito Y, Shi mamoto K, Kono S, Itakura H; The J-LIT Study Group.:	Gender difference in c oronary events in rela tion to risk factors in Japanese hypercholes terolemic patients tre ated with low-dose si mvastatin.	Circ J.	70(7):	810-814,	2006
Arai H, Yamam oto A, Matsuzaw a Y, Saito Y, Ya mada N, Oikaw a S, Mabuchi H, Teramoto T, Sa saki J, Nakaya N, Itakura H, Is hikawa Y, Ouchi I Y, Horibe H, Shirahashi N, K ita T:	Prevalence of Metabol ic Syndrome in the G eneral Japanese Popu lation in 2000.	J Atheroscler Thromb	13(4)	202-208,	2006

Mano-Otagiri A, Nemoto T, Sekino A, Shuto Y, Sugihara H, Oikawa S, Shibasaki T:	Growth hormone-releasing hormone (GHRH) neurons in the arcuate nucleus (Arc) of the hypothalamus are decreased in transgenic rats whose expression of ghrelin receptor is attenuated: evidence that ghrelin receptor is involved in the up-regulation of GHRH expression in the Arc.	Endocrinology	147(9):	4093-103,	2006
Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kitayama Y, Saitoh S, Okayama A, Ueshima H: The NIPPON DATA 80 Research Group.	Combined cardiovascular risk factors and outcome: NIPPON DATA80, 1980-1994.	Circ J.	70(8):	960-4.	2006;
Yoshida T, Kaneshi T, Shimabukuro M, Sunagawa M, Ohshiro T, Asato Y, Ohta T	Serum C-Reactive Protein and Its Relation to Cardiovascular Risk Factors and Adipocytokines in Japanese Children.	J Clin Endocrinol Metab	91	2133-2137	2006
Hirata T, Unoki H, Bujou H, Ueno K, Saito Y.	Activation of diacylglycerol O-acyltransferase 1 gene results in increased tumor necrosis factor-alpha gene expression in 3T3-L1 adipocytes.	FEBS Lett.	580(21)	5117-21	2006

Shibasaki M, Bujo H, Takahashi K, Murakami K, Unoki H, Saito Y.	Catalytically inactive lipoprotein lipase overexpression increases insulin sensitivity in mice.	Horm Metab Res.	38(8)	491-6	2006
Bujo H, Saito Y.	Modulation of smooth muscle cell migration by members of the low-density lipoprotein receptor family.	Arterioscler Thromb Vasc Biol.	26(6)	1246-52	2006
Ishikawa M, Okajima F, Inoue N, Motomura K, Kato T, Takahashi A, Oikawa S, Yamada N, Shimano H.	Distinct Effects of Pravastatin, Atorvastatin, and Simvastatin on Insulin Secretion from a beta-cell Line, MIN6 Cells.	J Atheroscler Thromb.	13(6):	329-35	2006 Dec
Kato T, Shimano H, Yamamoto T, Yokoo T, Endo Y, Ishikawa M, Matsuoka T, Nakagawa Y, Kumadaki S, Yahagi N, Takahashi A, Sone H, Suzuki H, Toyoshima H, Hastay AH, Takahashi S, Gomi H, Izumi T, Yamada N.	Granuphilin is activated by SREBP-1c and involved in impaired insulin secretion in diabetic mice.	Cell Metab.	4(2):	143-54.	2006 Aug;
<b>Imamura S, Kobayashi J, Sakasegawa S, et al.</b>	A novel method for measuring human hepatic lipase activities in post-heparin plasma.	J Lipid Res.	48	453-457.	2007
<b>Kobayashi J, Nohara A, Kawashiri M, et al.</b>	The distribution of fasting and non-fasting serum triglyceride levels in Japanese population	Clin Chim Acta	374	173-175	2006
<b>Kobayashi J, Murano S, Kawamura I, et al.</b>	The relationships of percent body fat by bioelectrical impedance analysis with blood pressure and glucose and lipid parameters	J Atheroscler Thromb	13	221-226	2006
<b>Asano A, Kobayashi J, Murase Y, et al.</b>	Effects of fenofibrate treatment on plasma ubiquinol-10 and ubiquinone-10 in Japanese hyperlipidemic subjects with type 2 diabetes	Pharmacotherapy	26:	447-451	2006



【シグナル・パスウェイ】

# メタボリックシンドロームの原因遺伝子

Genetic susceptibility to metabolic syndrome



後藤田貴也

Takanari GOTODA

東京大学大学院医学系研究科臨床分子疫学

◎メタボリックシンドローム(MetS)に含まれるそれぞれの異常はいずれも遺伝形質であり、MetS 自体も複数の遺伝因子を背景として過栄養と運動不足などの環境因子の負荷が加わり発症に至る複合遺伝形質である。因子分析の結果、MetS はたがいに独立した複数の病態を内包するが、その上流には主としてインスリン抵抗性と肥満を足場とした共通の因子が存在するものと考えられる。脂肪細胞の異常やインスリン抵抗性に関連する遺伝子は MetS の疾患感受性を規定する有力な候補遺伝子であり、実際に多数の候補遺伝子上の変異や多型と MetS に関連する表現型との間で有意な相関が報告されている。また、ゲノムワイド連鎖解析の結果により MetS の疾患感受性を規定するいくつかの染色体領域(第 1, 第 6, 第 7 染色体など)とその領域内にある候補遺伝子が明らかになりつつある。MetS の遺伝素因の解明はその正確な診断と効果的な臨床介入にとって重要となる。



内臓脂肪蓄積, インスリン抵抗性, 因子分析, 候補遺伝子, ゲノムワイド連鎖解析

メタボリックシンドローム(metabolic syndrome: 以下, MetS と略す)はそもそも、何らかの共通の成因的基盤のもとに複数の冠血管危険因子が重複し、高率に心血管疾患を引き起こす病態として提唱された<sup>1)</sup>。最近では内臓脂肪蓄積を必須項目とし、そのほかに脂質代謝異常、血圧高値、空腹時血糖高値のうちの 2 項目以上を満たす場合と臨床的上は定義されている<sup>2)</sup>。近年、MetS という臨床概念があらたに提唱されるに至った背景には、糖尿病や高血圧、高コレステロール血症などの既存の単独の危険因子を管理対象とした場合に漏れてしまうハイリスク集団のスクリーニングの必要性があった。ところが、これまでの診断基準<sup>1-3)</sup>に従った場合の MetS の心血管リスクの増大はせいぜい 3 倍程度<sup>4)</sup>と既存の単独の危険因子によるリスク増大とほぼ同程度に留まり、あらたなハイリスク群の予測因子として十分とはいえない。その原因として、MetS の成因がかならずしも明らかではないことに加えて、MetS が単一の病態

ではないことがあげられる。

本稿では遺伝的な側面から、MetS の成因と病態に関して考察を加えたい。



## メタボリックシンドロームの遺伝因子の存在

MetS に含まれる主要な危険因子、すなわち内臓肥満や耐糖能異常(2 型糖尿病)、高脂血症や高血圧は、いずれも生活習慣病を代表する疾患である。このため、MetS も複数の遺伝因子の存在を背景として、そこに生活習慣などの環境因子の負荷が加わり発症に至る、いわゆる複合遺伝形質(complex trait)あるいは多因子遺伝性疾患(multifactorial disease)であると考えられている(図 1)。環境因子としては、動物性脂肪や単純糖質の摂取過多、食物繊維の摂取不足、運動不足やそれに伴う肥満、不規則な生活サイクルに起因する自律神経系のアンバランス、あるいは子宮内発育遅延などが指摘されている一方で、遺伝因子に関してはいまだ十分

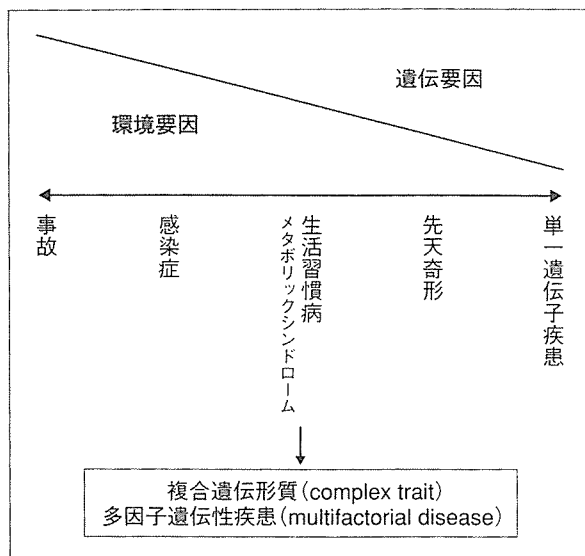


図 1 複合遺伝形質としてのメタボリックシンドローム

に明らかではない(「サイドメモ」参照)。

双生児研究は疾患や表現型の遺伝度(heritability)を調べるもっとも基本的な方法であるが、MetS に関する双生児研究の結果によると、MetS に特徴的な糖、脂質、血圧、および体重の異常は、

サイド  
メモ

HapMap project

複合遺伝形質の遺伝素因とは、多数の疾患感受性遺伝子上の遺伝子多型[その多くは単一塩基多型(SNP)]の組合せにあるものと考えられている。成果の概要がつい最近報告された国際 HapMap project では、日本人を含む 269 人の DNA サンプルをもとに、それぞれ 100 万以上の SNP に関する遺伝子型が決定・比較されている<sup>20)</sup>。SNP 間の連鎖不平衡解析とハプロタイプ地図作成を通じて各ハプロタイプを代表・特徴づける SNP(タグ SNP)とその最適な組合せが選定・公表されたことにより、ゲノム全体では 1,000 万程度存在する SNP のうち、数十万程度のタグ SNP を調べることで、すべての SNP を調べるのに匹敵する情報が得られることになる。このことは、MetS などの common disease の疾患感受性遺伝子の同定に重要な、SNP を用いたゲノムワイドの相関解析を今後強力に推進する礎となることが期待される。HapMap project の成果は広く社会に還元されることを目的としており、Web(<http://www.hapmap.org>)で一般に公開されている。

いずれも高い遺伝度(0.52~0.80)をもつ遺伝形質であることが示されている<sup>5)</sup>。一方で、多因子性疾患としての観点から大規模な疫学調査の結果を因子分析(factor analysis)によって解析し、MetS の構成因子を調べた報告も数多くなされている。それらの結果はいずれも、MetS は、少なくとも 3~4 個以上の互いに独立した構成成分からなることが示されている<sup>6)</sup>(表 1)。約 2,000 名の日本人を対象として著者らが行った因子分析の結果でも、①インスリン抵抗性と肥満に関連した因子、②血圧に関連した因子、③糖代謝異常に関連した因子、④脂質代謝異常と肥満に関連した因子、の計 4 つの因子によって、MetS にみられる変動の 70%以上が説明可能であった。つまり MetS は単一の病態ではなく、それぞれに高い遺伝度を有する、少なくとも 3~4 個以上の独立した病態を内包するものと考えられる。

因子分析からみた危険因子の重複機序

因子分析の結果ではインスリンが、糖や脂質、肥満といった複数の因子と同時に抽出される(表 1)ことから、インスリン抵抗性が危険因子重複の背景に存在することが示唆されている。一方、各因子のなかで血圧関連因子が単独で抽出される場合が多いことより、MetS のなかにあって血圧の異常は他の異常とは成因上やや異なった位置づけにあるとの主張もなされている<sup>7)</sup>。

欧米人に比べて遺伝的にインスリン分泌予備能が小さい日本人ではインスリン抵抗性の関与が軽視されがちであるが、著者らの因子分析の結果においても空腹時のインスリン高値が MetS の主要構成因子の根幹をなすことが示されている。すなわち、著明な高インスリン血症をみることはまれであってもインスリン抵抗性が日本人における危険因子重複の背景に存在することは疑いないものと思われる。

ところで、MetS の成因を探る目的で因子分析が多用される一方、MetS に含まれる各構成因子や変数間に階層構造を仮定し、それを検証する目的で因子分析(confirmatory factor analysis)を用いた解析結果も報告されている<sup>8)</sup>。それによると、4 つの主要な構成因子(インスリン抵抗性、肥満、脂質異

表 1 因子分析によるメタボリックシンドロームの構成因子の抽出

Kaiser Permanente Women Twin Study	Framingham Offspring Study	Strong Heart Study of American Indians	Honolulu Heart Program of Japanese American	Japanese American Community Diabetes Study	日本人健診受診者
体重*	BMI*	BMI**	体重*	中性脂肪##	インスリン**
脂肪分布	W/H 比	グルコース	胴囲	HDL-C	BMI
	インスリン	インスリン	インスリン	LDL 粒子径	
グルコース**	中性脂肪				血圧#
インスリン	HDL-C	血圧#	グルコース**	胴囲**	グルコース**
			インスリン	グルコース	
血圧#	グルコース**	インスリン##		インスリン	中性脂肪##
	インスリン	中性脂肪	血圧#	CRP	HDL-C
中性脂肪##		HDL-C			BMI
HDL-C	BMI#		中性脂肪##	血圧#	
	血圧		HDL-C		

\*：肥満関連因子, \*\*：糖代謝関連因子, #：高血圧関連因子, ##：脂質代謝関連因子.

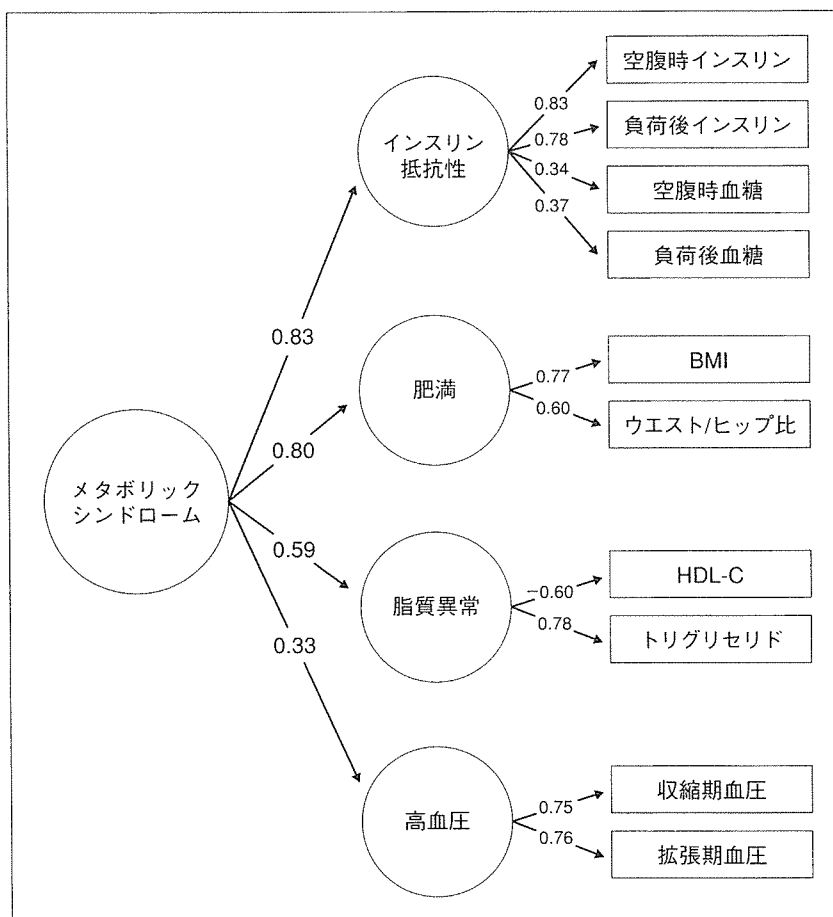


図 2 メタボリックシンドローム構成因子の階層構造

図中の数値は各因子間の相関を示す係数(因子負荷値)を示し、絶対値が1に近いほど、関連が強い。

常, 高血圧)の最上層に, それぞれとの相関を示す係数(因子負荷値)が 0.83, 0.80, 0.59, 0.33 となるような単一の因子の存在を仮定した階層構造モデ

ル(図 2)が構築されるという。

以上, 因子分析の結果をまとめると, MetS は互いに独立した複数の病態を内包するが, 主として

表 2 メタボリックシンドロームの候補遺伝子

遺伝子名	染色体上の局在	多型/変異	関連する表現型
ADRB2( $\beta 2$ アドレナリン受容体)	5q32-q34	G16R	MS(男性で)
ADRB3( $\beta 3$ アドレナリン受容体)	8p12-p11	W64R	Ob, IR
APM1(アディポネクチン)	3q27	I164T, SNP	IR, Ob and MS
APOC3(アポ蛋白 C3)	11q23	455T-C	TG, Ob and MS
APOC3/A4/A5(アポ蛋白 C3/A4/A5)	11q23	SNP	Ob, HT, IR, TG
AGT(アンジオテンシノーゲン)	1q42-q43	T174 M	HT and MS
CAPN10(カルパイン 10)	2q37	SNP-43	BS, TG(肥満者で)
FABP2(脂肪酸結合蛋白 2)	4q28-q31	A54T	TG and MS
GCCR(グレリン受容体)	3q26	SNP	Ob and MS
GHSR(グルココルチコイド受容体)	5q31	RFLP, N363S	Ob, HT, IR
GNB3(G 蛋白質 $\beta 3$ -サブユニット)	12p13	C825T	HT and MS
IL6(インターロイキン 6)	7p21	SNP(プロモーター)	IR, TG, Ob and MS
INPPL1(SHIP2)	11q23	SNP	HT and MS
INS(インスリン)	11p15	RFLP	TG and MS
LEP(レプチン)	7q31	SNP, VNTR	Ob, HT
LMNA(ラミン A/C)	1q21	H566H	TG, HDL and MS
LPL(リポ蛋白リパーゼ)	8p22	SNP	IR, TG and MS
LTA(リンフォトキシン $\alpha$ )	6p21	T60N	BS and MS
NOS3(内皮依存性 NO 合成酵素)	7q36	7164G-T, D298D, etc.	HT and MS
PPARG(PPAR- $\gamma$ )	3p25	P12A	TG, HT, IR and MS
PPARGC1A(PGC-1 $\alpha$ )	5q32	G482S	HT, HDL-C and MS
PPARD(PPAR- $\delta$ )	6p21	+294T/C	Ob, TG and MS
PTPN1(蛋白チロシン脱リン酸化酵素 1B)	20q13	SNP	TG, HDL, Ob, BS & HT
UBL5(BEACON)	19p13	SNP	BS, TG, Ob
UCP1(脱共役蛋白 1)	4q31	SNP	Ob, IR
USF1(上流刺激因子 1)	1q22-q23	SNP	TG and MS

SNP：単一塩基多型，RFLP：制限酵素切断断片長多型，TG：高トリグリセリド血症，HDL：低 HDL コレステロール血症，MS：その他のメタボリックシンドロームの表現型，BS：糖代謝異常，HT：高血圧，IR：インスリン抵抗性，Ob：肥満。

インスリン抵抗性と肥満を足場とした単一因子がそれらの上流に存在して病態全体(危険因子の重複)を説明すると仮定しても矛盾を生じない，という結論になる。

### メタボリックシンドロームの候補遺伝子

Reaven 以来，MetS の成因的基盤をなすものとして“インスリン抵抗性の亢進”が注目されている<sup>9)</sup>。実際に，インスリンシグナル伝達機構の一分子を欠損するマウスでは，骨格筋を中心としたインスリン抵抗性の亢進に加え，MetS に特徴的な脂質代謝異常と高血圧を呈することが報告されている<sup>10)</sup>。また，脂肪細胞はインスリン感受性や糖・脂質代謝，血圧の調節にあずかるさまざまな生理活性物質(アディポサイトカイン)を産生しており，脂肪細胞自体の異常もインスリン抵抗性や MetS の発現を規定・修飾する因子であることが示されている。このような MetS の原因となりう

る標的因子に関連する遺伝子は，MetS の疾患感受性を規定する有力な候補遺伝子である。実際に，多数の候補遺伝子上の変異や多型と MetS に関連する表現型との間で広く相関解析(association study)が行われ，複数の表現型との間に有意な相関がみられる遺伝子が多数報告されている(表 2)。これらのなかで，PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ ) 遺伝子の Pro12Ala 多型における Pro アリルは 2 型糖尿病の発症リスクを 25%程度増加するとされ，これは日本人においても確認されている<sup>11,12)</sup>。また，アディポネクチン遺伝子の Ile164Thr 変異が日本人において低アディポネクチン血症と糖尿病に関連し，Mets および冠動脈疾患とも関連することが報告されている<sup>13)</sup>。

## ゲノムワイド連鎖解析による原因遺伝子座の探索

家系内や集団中で複数の遺伝子座が同時に分離(遺伝)されていく現象を連鎖(linkage)とよび、それは各遺伝子座が同一染色体上の近傍に位置することを意味する。この“連鎖”の概念に基づき遺伝子マーカーと原因遺伝子との間の組換え率から、原因遺伝子の染色体上の位置を推定する方法が連鎖解析法である。ヒトゲノムの解読によりゲノム全体に高密度に散在するマイクロサテライトマーカーや単一塩基多型(SNP)などの遺伝子多型のカatalog化が進み、ゲノム全体を俯瞰した連鎖解析や相関解析が可能となりつつある。

### 1. 複数の形質を同時に対象とした解析

Framingham Heart Study の登録者を対象に、MetS に関連する 5 つの形質(収縮期血圧, トリグリセリド, HDL コレステロール, 血糖値, BMI) およびこれら 5 つを複合した形質(MSS=metabolic syndrome score と定義)に対してマイクロサテライトマーカーを用いた全ゲノム解析を行った結果が報告されている[この場合の対象形質はすべて数量化可能なものであるため, quantitative trait locus(QTL)解析ともよばれる]<sup>14)</sup>。その結果, それぞれの形質や MSS に比較的弱い連鎖を示すピークがいくつかの染色体に散在してみられている。各形質および MSS の遺伝度はやはり 0.39~0.62 と高く, とくに 5 つの形質を合算した MSS の遺伝度が 0.61 ときわめて高いことは, MetS の成立に遺伝因子が大きく関与していることを示すものである。しかし一方, 連鎖のピークに関しては, 血糖値, HDL コレステロール, 収縮期血圧のそれぞれの最大 LOD スコアが, それぞれ 2.37, 2.27, 1.93 と suggestive なレベルの連鎖が確認されたのに対して, MSS では 1.82 とむしろそれらを下回る LOD スコアしか得られなかった<sup>14)</sup>。言い換えるとこの結果は, MetS の診断基準に用いられる各形質に関して, それらの組合せや重みづけに関する考慮をせずに単純にその総和をもって MetS を定義するとすれば, 遺伝因子の検出力はそれぞれの形質単独の場合に比べてかならずしも改善されないことを示している。

### 2. インスリン抵抗性と肥満あるいは高血圧を対象とした解析例

罹患同胞対を用いて複数の形質を対象としたゲノムワイド解析として, Kissebah と Rotter らによる研究が有名である。インスリン抵抗性と肥満に関連した表現形質に重点をおいた Kissebah らによる MetS の全ゲノムマッピングの結果では, 第 3 染色体の長腕領域(3q27)に, BMI, ウエストおよびヒップ周囲径, 体重, 血漿インスリン値, 血中インスリン/ブドウ糖比に対する連鎖のピークが重複して存在し, この領域に MetS の主要な疾患感受性遺伝子の存在が示唆された<sup>15)</sup>。この第 3 染色体領域には候補遺伝子としてアディポネクチン遺伝子が存在する。

同様に, Rotter らによってインスリン抵抗性と高血圧に関連した表現形質に重点をおいた MetS の全ゲノムマッピングの結果, 第 7 染色体の長腕領域(短腕端から 112~137cM の領域)に, 空腹時インスリン値, 血圧(収縮期血圧および平均動脈圧), インスリン抵抗性指数 HOMA(homeostasis model assessment), および血漿レプチン値に関する連鎖のピークがやはり重複して存在することが明らかとなった<sup>16)</sup>。この領域の候補遺伝子としては, レプチン遺伝子やプロテインホスファターゼ 1 調節サブユニット 3 遺伝子(*PPP1R3*)などがあげられている。

### 3. 構成因子を対象とした解析例

MetS に注目したゲノムワイド連鎖解析は, 当初は上記の 2 例のように MetS に関連した複数の形質を同時に対象としたものが主であったが, 最近では因子分析によって抽出された各構成因子(component)を解析対象として全ゲノムワイド連鎖解析を行ったものも報告されつつある。HERITAGE Family Study では, 456 名の白人および 217 名の黒人を対象としたそのような研究結果が報告されている<sup>17)</sup>。この研究では因子分析の結果抽出された 2 つの主要な構成因子に関して全ゲノム解析が行われ, いくつかの連鎖を示唆する領域が得られている。しかし驚いたことに, 白人と黒人で示された連鎖領域は大きく異なっており, 重複する領域はまったく認められていない。このことは MetS の成因に人種差がきわめて大きく関係

表 3 メタボリックシンドロームのゲノムワイド連鎖解析の結果

疾患感受性遺伝子座の染色体上の局在位置	解析対象(人種など)	文献
<b>各構成因子(component)を対象とした研究</b>		
6q24-25, 7q21-31	Mexican Americans	<i>Diabetes</i> , <b>51</b> : 841-847, 2002.
1p34, 1q41, 2p22, 7q31, 9q13-21, 10p11, 19q13	Whites and Blacks	文献 <sup>17)</sup>
2q36, 7q31, 12q21	Americans	<i>Diabetes</i> , <b>52</b> : 2840-2847, 2003.
1p36, 3p12, 4p15, 6q13	Mexican Americans	<i>Hum. Biol.</i> , <b>76</b> : 651-665, 2004.
3p26, 8p23, 11q24, 13p12, 15q15	Americans	<i>Obes. Res.</i> , <b>13</b> : 1885-1890, 2005.
17q23, 18p11	Whites, Blacks, Hispanics, Asians	<i>Hypertension</i> , <b>45</b> : 751-757, 2005.
<b>複数の形質(multiple trait)を対象とした研究</b>		
1q21, 7q22-31	Pima Indians	<i>Diabetes</i> , <b>48</b> (Suppl.) : A182, 1999.
3q27, 17p12	Caucasians	文献 <sup>15)</sup>
7q31-32	Hispanics	文献 <sup>16)</sup>
6q22-26	Mexican Americans	<i>Am. J. Hum. Genet.</i> , <b>68</b> : 1149-1164, 2001.
2q14-21, 5p13, 6q22, 17pter	Framingham	<i>BMC Genet.</i> , <b>4</b> : S57, 2003.
12q13	Framingham	文献 <sup>14)</sup>
1q21-31	Hispanics	<i>Diabetes</i> , <b>53</b> : 1170-1174, 2004.
1q21-25	Chinese	<i>Diabetes</i> , <b>53</b> : 2676-2683, 2004.
7q11.23	Mexican Americans	<i>Hum. Biol.</i> , <b>77</b> : 231-246, 2005.

することを意味し、わが国における MetS はやはりわが国の独自のデータに基づいて診断および解釈されるべきであることを示している。

#### 4. ゲノムワイド連鎖解析のまとめ

現在までに多数の疾患感受性遺伝子座位が報告され、表 3 におもな報告の結果をまとめて示す。当然ながら重点をおく構成因子や形質によって解析結果が異なり、また対象となる人種の違いも結果に大きな影響を及ぼしうる。しかし、第 7 染色体の長腕(7q21-q31)や第 6 染色体の長腕(6q22-q26)、および第 1 染色体の長腕(1q21-q31)の各領域は複数の研究で報告されており、これらの領域に MetS の主要な疾患感受性遺伝子が存在する可能性が高い。Rotter らのヒスパニックを対象とした研究で同定された第 7 染色体の長腕領域には、HERITAGE Family Study のゲノムワイド解析においても黒人における MetS の主要な原因遺伝子が存在する可能性が示されており、とくに注目される。また、第 1 染色体の長腕領域(1q21)には、やはりインスリン抵抗性に関連した高脂血症と高率な冠動脈疾患の合併を特徴とする家族性複合型高脂血症(FCHL)の原因候補遺伝子として最近、USF1(upstream transcription factor 1)遺伝子が同定され<sup>18)</sup>、FCHL と MetS の臨床的なオーバーラップを考えると USF1 遺伝子はおおいに注目される。USF1 は糖・脂質代謝に関連する多くの標

的遺伝子の包括的な転写制御にかかわる転写因子であり、ヒト USF1 遺伝子のイントロン内に存在する 20 塩基の領域内の多型が主としてアポ蛋白 E 遺伝子の転写レベル制御を介して、FCHL や MetS にみられる脂質(リポ蛋白質)異常の原因となる可能性が示唆されている<sup>19)</sup>。

#### おわりに

MetS に関する因子分析の結果、およびその疾患感受性を規定する因子といくつかの候補遺伝子、そしてゲノムワイド連鎖解析の結果を中心に述べた。MetS の遺伝素因は主要な生活習慣病の上流に位置づけられ、その解明は MetS の成因を理解するうえでだけでなく、生活習慣病に起因する動脈硬化症の早期からのリスク診断と適切な介入による予防、および新規治療薬の開発などを可能にするという点で、臨床上非常に重要である。

#### 文献

- 1) Alberti, K. G. and Zimmet, P. Z. : *Diabet. Med.*, **15** : 539-553, 1998.
- 2) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会 : 日本内科学会雑誌, **94** : 794-809, 2005.
- 3) Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adults Treatment Panel III). *JAMA*, **285** : 2486-2497, 2001.
- 4) Isomaa, B. et al. : *Diabetes Care*, **24** : 683-689,

- 2001.
- 5) Poulsen, P. et al. : *Diabetologia*, **44** : 537-543, 2001.
  - 6) Meigs, J. B. : *Am. J. Epidemiol.*, **152** : 908-911, 2000.
  - 7) Shen, B. J. et al. : *Am. J. Epidemiol.*, **157** : 701-711, 2003.
  - 8) Lawlor, D. A. et al. : *Am. J. Epidemiol.*, **159** : 1013-1018, 2004.
  - 9) Reaven, G. M. : *Diabetes*, **37** : 1595-1607, 1988.
  - 10) Abe, H. et al. : *J. Clin. Invest.*, **101** : 1784-1788, 1998.
  - 11) Hara, K. et al. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **271** : 212-216, 2000.
  - 12) Mori, H. et al. : *Diabetes*, **50** : 891-894, 2001.
  - 13) Ohashi, K. et al. : *J. Am. Coll. Cardiol.*, **43** : 1195-1200, 2004.
  - 14) McQueen, M. B. et al. : A QTL genome scan of the metabolic syndrome and its component traits. *BMC Genet.*, **4**(Suppl. I) : S96, 2003.
  - 15) Kissebah, A. H. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97** : 14478-14483, 2000.
  - 16) Cheng, L. S. C. et al. : *Circulation*, **104** : 1255-1260, 2001.
  - 17) Loos, R. J. et al. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88** : 5935-5943, 2003.
  - 18) Pajukanta, P. et al. : *Nat. Genet.*, **36** : 371-376, 2004.
  - 19) Naukkarinen, J. et al. : *Hum. Mol. Genet.*, **14** : 2595-2605, 2005.
  - 20) Alshuler, D. et al. : *Nature*, **437** : 1299-1320, 2005.

● お知らせ ●

■平成 18 年度公益信託タニタ健康体重基金応募要項

1. 目的

この公益信託は、肥満の解消、適正体重の維持に関する科学的研究及び事業を助成し、もって人類福祉の向上に資することを目的としています。

2. 助成対象者

肥満の解消や適正体重の維持に関する研究を行う個人、及び研究団体並びに大学、大学院、研究機関及び肥満の解消や適正体重の維持に関する啓発活動及び実践活動を行う個人又は団体。

3. 平成 18 年度の助成対象課題

研究助成：対象課題は『「肥満の疫学」に関する研究』とする。

活動助成：対象課題は『「肥満の解消や適正体重(健康体重)教育」に関わる活動』とする。

4. 助成の金額と期間

総額 600 万円相当(6~8 件程度、一件あたり最高助成金額 100 万円相当)。助成期間は助成金贈呈日より 10 カ月。継続助成希望の場合は別途選考審査。

5. 応募方法

インターネット(<http://www.tanita-grant.com/jp/gaiyou.html>)の所定のホームに必要事項を入力。

問い合わせ先：〒103-8670 東京都中央区八重洲 1-2-1 受託者 みずほ信託銀行株式会社 本店営業第五部営業第一課 公益信託タニタ健康体重基金、TEL. 03-3274-9153, FAX. 03-3274-9255, E-Mail : info-jp@tanita-grant.com

# Analysis of the Factors Associated with Tc-99m Pertechnetate Uptake in Thyrotoxicosis and Graves' Disease

Yo Kidokoro-Kunii<sup>1</sup>, Naoya Emoto<sup>1</sup>, Keiichi Cho<sup>2</sup> and Shinichi Oikawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Nippon Medical School

<sup>2</sup>Department of Radiology, Nippon Medical School

## Abstract

To determine the factors associated with 20 minute Tc-99m pertechnetate thyroid uptake, we examined all patients in whom thyrotoxicosis was diagnosed at Chiba-Hokusoh Hospital, Nippon Medical School from 2001 April through 2003 March. Patients with thyrotoxicosis diagnosed during this period were 57 with Graves' disease (76%), 11 with transient hyperthyroxinemia (TH) (14.7%), and 7 with subacute thyroiditis (SAT) (9.3%). The uptake of Tc-99m ranged from 0.97% to 40.1% in Graves' disease and from 0.15% to 0.8% in TH. Although TH may include spontaneous resolution of Graves' disease as well as painless thyroiditis, no treatment was necessary for these patients. Uptake in all patients with SAT was less than 0.5%. There were significant correlations between the level of Tc-99m uptake and the levels of free triiodothyronine (fT3), free thyroxine (fT4), thyroid-stimulating hormone (TSH)-binding inhibitory immunoglobulin (TBII), and thyroid stimulating antibody (TSAb) in patients with Graves' disease. Older patients with Graves' disease showed lower uptake than did younger patients. Both Tc-99m pertechnetate uptake and TBII levels, but not fT3, fT4 or TSAb levels, at the beginning of antithyroid drug treatment correlated significantly with the duration of treatment until the daily dose of methimazole reached 5 mg. These data suggest that Tc-99m pertechnetate uptake reflects the severity of Graves' disease and its response to the medical treatment and that antithyroid drug therapy is not necessary when the uptake is less than 0.9%.

(J Nippon Med Sch 2006; 73: 10-17)

**Key words:** Tc-99m pertechnetate, thyrotoxicosis, Graves' disease, painless thyroiditis, subacute thyroiditis

## Introduction

Since the 1970s, the radionuclide Tc-99m pertechnetate has been used in thyroid-uptake studies and for thyroid imaging<sup>1-5</sup>. Although the thyroid does not organify Tc-99m pertechnetate, the

uptake and imaging data provides important diagnostic information<sup>6</sup>.

The differentiation of Graves' disease from destructive thyroiditis is important because antithyroid drugs used to treat Graves' disease can have severe side effects, such as agranulocytosis and liver dysfunction. Although it has been generally

---

Correspondence to Naoya Emoto, MD, Department of Medicine, Chiba-Hokusoh Hospital, Nippon Medical School, 1715 Kamagari, Inba-gun, Inba-mura, Chiba 270-1694, Japan  
E-mail: n-emoto@nms.ac.jp  
Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)



acknowledged that Tc-99m pertechnetate uptake is a useful way to distinguish Graves' disease from destructive thyroiditis, there are no established absolute criteria for making such a diagnosis. It has been generally accepted that each clinical laboratory should establish its own criteria to define the normal range, because the degree of Tc-99m pertechnetate uptake depends on the technique used<sup>17</sup>. However, Tc-99m pertechnetate uptake in patients with hyperthyroidism may be within the normal range<sup>7-10</sup>.

In the present study, we determined Tc-99m pertechnetate thyroid uptake in all patients with thyrotoxicosis who visited Chiba-Hokusoh Hospital, Nippon Medical School in Japan from 2001 April through 2003 March, to establish criteria for our laboratory and we analyzed various factors associated with Tc-99m pertechnetate thyroid uptake in Graves' disease.

## Materials and Methods

### Patients

From 2001 April through 2003 March, all patients who were found to have thyrotoxicosis at Chiba-Hokusoh Hospital, Nippon Medical School in Japan were examined with the Tc-99m thyroid uptake test. Patients with thyrotoxicosis diagnosed in this period were 57 with Graves' disease (76%) (45 women and 12 men ages 19 to 71 years, mean age, 42 years), 11 with transient hyperthyroxinemia (TH) (14.7%), and 7 with subacute thyroiditis (SAT) (9.3%). A diagnosis of Graves' disease was based on a positive thyroid-stimulating hormone (TSH)-binding inhibitory immunoglobulin (TBII) test or thyroid-stimulating antibody (TSAAb), and/or clinically obvious Graves' ophthalmopathy. Patients with SAT exhibited the characteristic features of thyrotoxicosis, pain, tenderness, elevated C-reactive protein (CRP), and ultrasonographic findings. Patients with thyrotoxicosis but without any findings of Graves' disease were given a tentative diagnosis of possible TH including painless thyroiditis, pending confirmation by a self-limiting course without treatment of less than 3 months. The diagnosis of one patient was changed from TH to Graves' disease because of a gradual worsening of hyperthyroidism



Fig. 1 Tc-99m thyroid scintigram in a patient with Graves' disease. Procedure used for determining Tc-99m 20-minute thyroid uptake is described in the text.

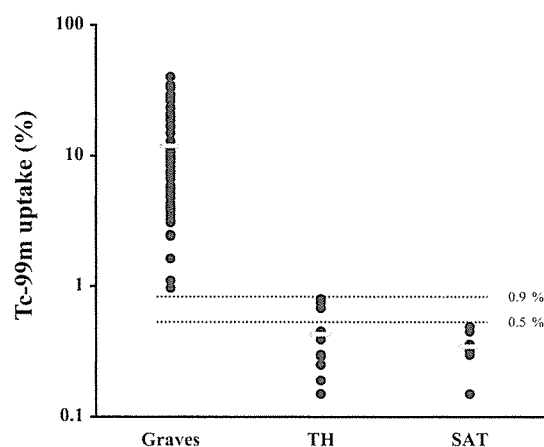


Fig. 2 Twenty minute distribution of Tc-99m thyroid uptake in subjects with Graves' disease (Graves), transient hyperthyroxinemia (TH), and subacute thyroiditis (SAT). Graves: range 0.97% ~ 40.1% (mean ± SD; 11.87 ± 9.44), TH: 0.15% ~ 0.8% (0.42 ± 0.22), SAT: 0.15% ~ 0.5% (0.34 ± 0.11).

in the ensuing 3 months. The Tc-99m pertechnetate uptake in this patient was 0.97%.

### Laboratory Assessment

The laboratory assessment of thyroid function was obtained by measuring serum levels of free thyroxine (fT4), free triiodothyronine (fT3), TSH, TBII, and TSAAb before and during therapy. Levels of TSH, fT3 and fT4 were measured with automated chemiluminescence analysis (Kyowa Medex, Tokyo.

Table 1 Clinical data of three patients with transient hyperthyroxinemia and relatively high (more than 0.5%) TC-99m uptake

Case	Sex	Age	Date	Tc-99m uptake (%)	TSH ( $\mu$ IU/ml)	fT3 (pg/ml)	fT4 (ng/dl)
					Normal 0.49 ~ 4.67	Normal 1.92 ~ 3.38	Normal 0.71 ~ 1.85
1	M	46	01.06.30	0.8	<0.10	4.9	1.9
			01.07.03				
			01.08.04		32.66	1.5	0.6
			01.09.22		7.57	1.8	1.2
			01.12.15		8.12	2.1	1.0
2	M	56	02.04.20	0.75	<0.10	4.7	1.9
			02.06.06		<0.10	2.5	0.9
			02.07.02		3.19	2.9	0.8
3	M	72	03.03.26	0.68	<0.10	4.1	1.3
			03.04.02		<0.10	3.6	1.5
			03.05.01		<0.10	3.5	1.3
			03.05.14		<0.10	3.0	1.1
			03.05.31		<0.10	2.6	1.0
			03.06.18		<0.10	1.9	0.8
			03.09.24		<0.10	2.3	1.1

Japan). TBII was measured as TSH-binding inhibitory activity in a radioreceptor assay system using porcine TSH receptors (Cosmic III kit; Cosmic Corporation, Tokyo, Japan) and TSAb titers were assessed with a TSAb assay kit (Yamasa Corporation, Tokyo, Japan) that measures cyclic adenosine monophosphate (cAMP) production by porcine thyroid cells<sup>11</sup>.

#### Tc-99m Pertechnetate Uptake

Tc-99m pertechnetate uptake was examined on the day of or within 1 week of the diagnosis of thyrotoxicosis. All patients were allowed to eat a normal diet. Thyroid scintigraphy was performed 20 minutes after intravenous injection of 370 MBq (10 mCi) of Tc-99m pertechnetate using a scintillation camera equipped with a low-energy, high-resolution, parallel-hole collimator (PRISM 2000, Philips Electronics Japan, Tokyo, Japan). Images of the syringe were also obtained before and after radiopharmaceutical injection. The number of counts present in the thyroid was determined by outlining a manual region of interest (ROI) drawn around the borders of the gland. Another ROI was drawn on the right side of the chest for background subtraction (**Fig. 1**). Uptake was calculated with the

following equation on the basis of thyroid and syringe counts corrected for acquisition time and the decay of Tc-99m and is expressed as a percentage of the administered dose:

TC = counts in thyroid ROI,

TP = thyroid ROI pixels

BC = counts in background ROI,

BP = background ROI pixels

IC = corrected injection counts

Tc-99m uptake (%) =  $(TC - BC \times TP/BP) \times 100 / IC$

#### Statistical Analysis

Statistical comparisons were performed using StatView 4.5 software (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA, USA). Correlation analyses were performed using Pearson's correlation. A P value of < 0.05 was considered to indicate significance.

#### Results

**Fig. 2** shows the distribution of Tc-99m thyroid uptake after 20 minutes in subjects with Graves' disease, TH, and SAT. Uptake in patients with Graves' disease ranged from 0.97% to 40.1% (mean  $\pm$  SD, 11.87  $\pm$  9.44). Uptake in all patients with SAT was

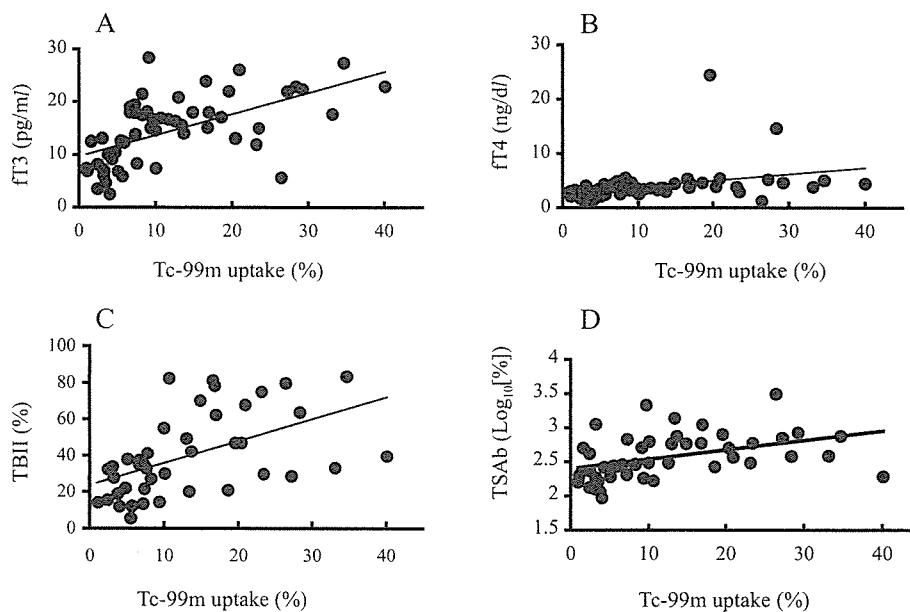


Fig. 3 Correlation of Tc-99m uptake with fT3 (A:  $r=0.593$ ,  $p<0.0001$ ,  $n=55$ ), fT4 (B:  $r=0.334$ ,  $p<0.05$ ,  $n=56$ ), TBII (C:  $r=0.608$ ,  $p<0.0001$ ,  $n=42$ ), and TSAb (D:  $r=0.414$ ,  $p<0.01$ ,  $n=48$ ) in patients with Graves' disease.

less than 0.5% ( $0.34\pm 0.11$ ). Uptake in patients with TH ranged from 0.15% to 0.8% ( $0.42\pm 0.22$ ). TH may include painless thyroiditis, spontaneous resolution of Graves' disease, and other unknown mechanisms. **Table 1** shows the clinical data of three patients with TH in whom uptake was relatively high (more than 0.5%). Of these patients, patient 3 showed relapse of thyrotoxicosis with an uptake of 1.7% 2 years later (2005 January) and a gradual worsening of hyperthyroidism thereafter. Graves' disease was diagnosed in 2005, but it is unknown whether the mechanism of thyrotoxicosis in 2003 was hyperthyroidism or destructive thyroiditis.

To clarify which factors are correlated with Tc-99m uptake in Graves' disease, we examined the correlation between Tc-99m thyroid uptake and the levels of various factors obtained from in vitro thyroid function tests. **Fig. 3** shows the correlations between Tc-99m thyroid uptake and serum levels of fT3, fT4, TBII, and TSAb at the time of diagnosis. Tc-99m uptake correlated significantly with each of these factors: fT3 ( $r=0.593$ ,  $p<0.0001$ ), fT4 ( $r=0.334$ ,  $p<0.05$ ), TBII ( $r=0.608$ ,  $p<0.0001$ ), and TSAb ( $r=0.414$ ,  $p<0.01$ ). As for clinical factors not associated with thyroid function, age was found to correlate with Tc-99m thyroid uptake in patients with Graves'

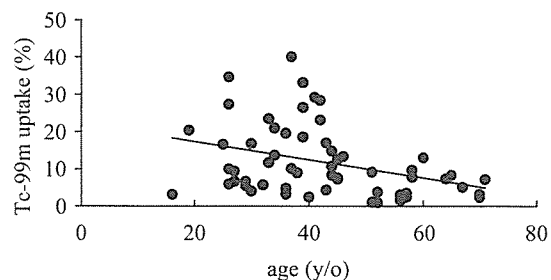


Fig. 4 Correlation between Tc-99m uptake and age in patients with Graves' disease ( $r=-0.349$ ,  $p<0.01$ ,  $n=57$ ).

hyperthyroidism, as shown in **Fig. 4** ( $r=-0.349$ ,  $p<0.01$ ). Older patients showed lower uptake than did younger patients.

We examined whether Tc-99m uptake is a predictive factor for treatment outcome in patients with Graves' disease. Thirty-one patients were monitored for more than 2 years. Patients were initially treated with 30 mg of methimazole per day, then the doses were adjusted to achieve normal serum concentrations of fT3, fT4, and TSH; a similar protocol has been reported by Kashiwai et al.<sup>12</sup> of methimazole at the end of the two year treatment period. The patients were divided into three groups according to the daily dose of methimazole (none, 2.5

Table 2 The number of patients in each group after two year of treatment

	none	$2.5 \leq \text{MMI} \leq 5\text{mg}$	$5\text{mg} < \text{MMI}$	others
number of subjects	4	16	8	3

Patients were divided into four groups according to the dose of methimazole (MMI) they were taking at the end of their two year treatment. (others: converted to operation or radioiodine treatment)

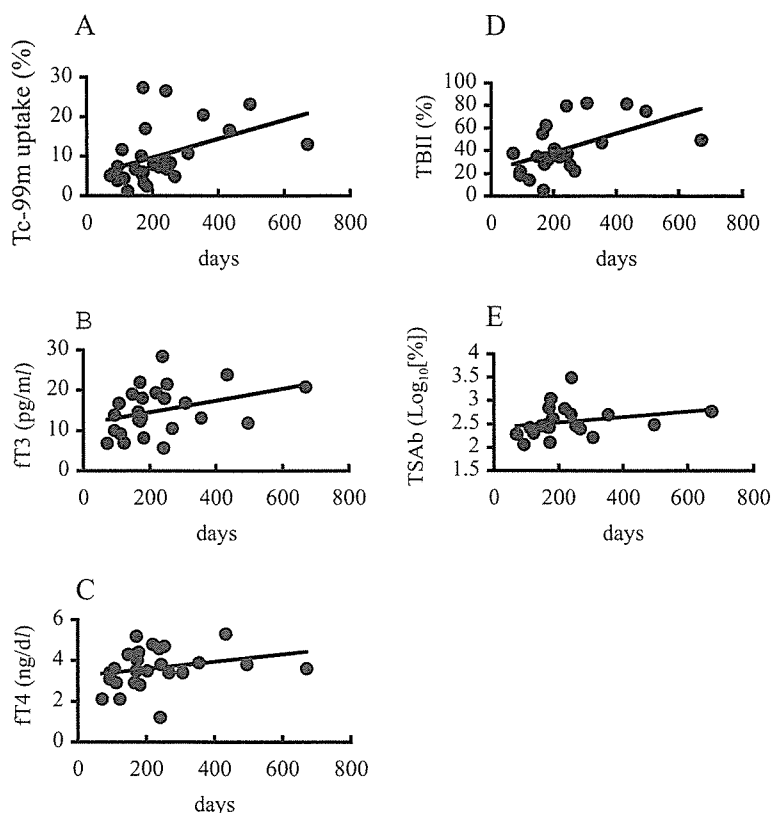


Fig. 5 Correlation between the duration (number of days) of treatment until the daily dose of methimazole reached 5 mg and Tc-99m uptake (A:  $r=0.443$ ,  $p<0.05$ ,  $n=26$ ), fT3 (B:  $r=0.349$ ,  $p=0.088$ , not significant,  $n=25$ ), fT4 (C:  $r=0.251$ ,  $p=0.22$ , not significant,  $n=27$ ), TBII (D:  $r=0.527$ ,  $p<0.05$ ,  $n=22$ ), and TSAb (E:  $r=0.096$ ,  $p=0.68$ , not significant,  $n=21$ ) at the beginning of treatment.

mg or 5 mg, more than 5 mg) at the end of the 2-year treatment period (Table 2). We compared the results of thyroid function test at the beginning of the treatment between the three groups. The levels of Tc-99m uptake, fT3, fT4, TBII, and TSAb at the beginning of the treatment period were not significantly different between the three groups (data not shown). We next examined the correlation between the duration of treatment until the daily dose of methimazole was reduced to 5 mg and thyroid functions, including Tc-99m uptake at the

beginning of the treatment period. As shown in Fig. 5, the duration of treatment until the dose reached 5 mg was correlated with the levels of Tc-99m uptake ( $r=0.443$ ,  $p<0.05$ ) and TBII ( $r=0.527$ ,  $p<0.05$ ) at the beginning of the treatment period, but was not correlated with the levels of fT3, fT4 or TSAb.

## Discussion

It is not always easy to establish a definitive diagnosis of thyrotoxicosis, especially if the patient