

知覚・聴覚などからの刺激の受容や注意能力は乳幼児期、児童期にめざましい成長をみせ、特に言語理解や記憶機能は青年期において頂点に達するといわれている。青年期・成人期には外界の認識方法はより体系的・理論的になり成熟する。

それでは、成人期以降の加齢に伴い認知機能はどのように変化するのだろうか。

高齢者の認知症のスクリーニングテストとして開発されたMMSE (Folsteinら, 1975年) は、高齢健常者の認知機能のすべてを測定するには不足があるが、簡便で再現性の高い調査として臨床研究の場で頻用されている。図3に60歳以上の中高年者のMMSE得点分布を、図4には年齢群別の得点分布を示した (いずれもNILS-LSA第1

次調査結果)。MMSEの満点は30点で、満点を取る者の人数が最も多く、点数の分布は25~26点で一つの山を

形成し、それ以下では人数は次第に少なくなっている。加齢に伴って満点を取る者の割合は減少し、グラフは低得

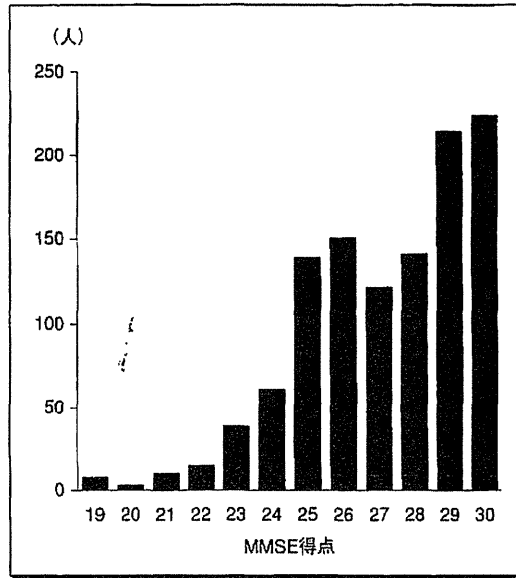


図3. MMSEの得点分布
NILS-LSA第1次調査(1997~2000年)に参加した60~79歳(68.7±5.5歳)の地域在住中高年者1,127人のMMSE得点分布を示した。

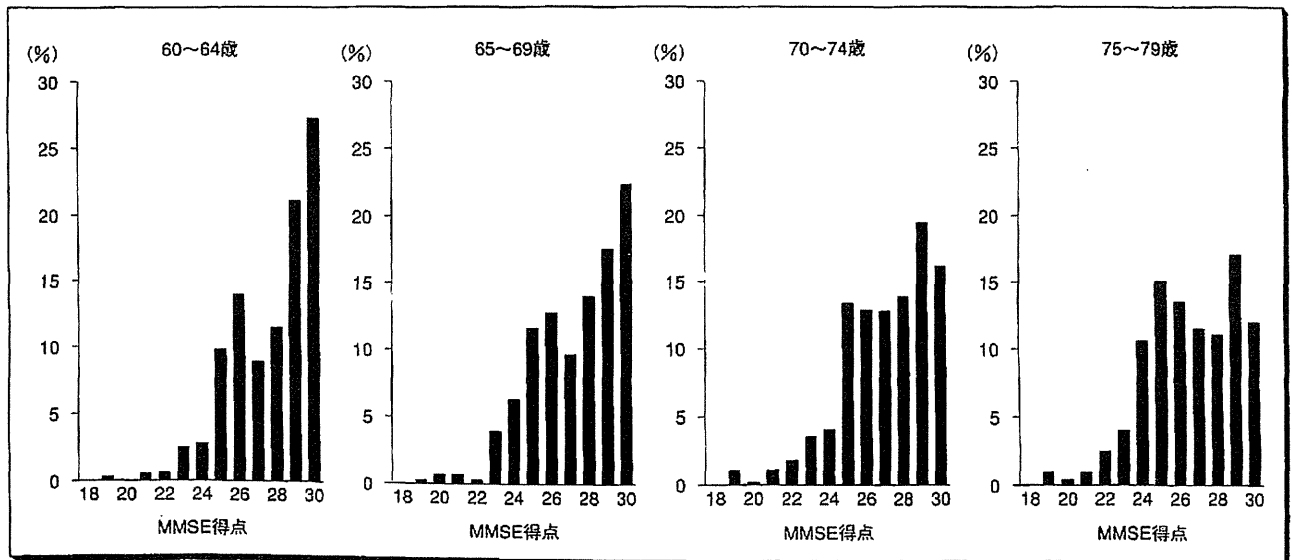


図4. 年代別MMSE得点分布
図3と同じ集団での年齢群別のMMSE得点分布を示した。60歳代前半では30点(満点)ないしは29点の者が約50%を占め、26点前後でもう一つの山を認めた。高齢になるに従って高得点の者は減少し、26点前後に認められた山が大きくなだらかになり、低得点方向に移動している。

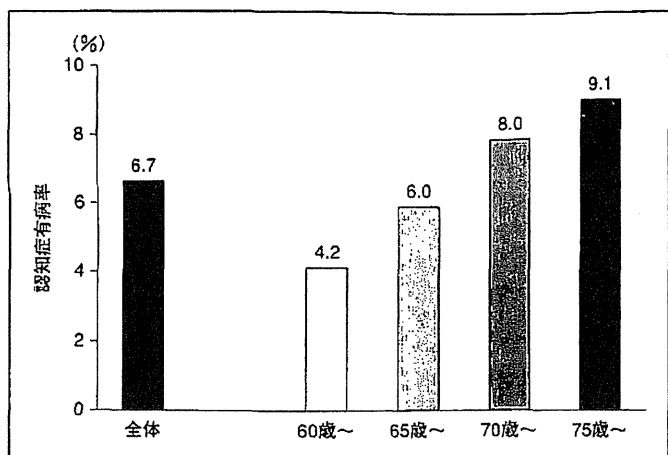


図5. 認知症の有病率
NILS-LSA第1次調査で、MMSE 23点以下を認知症とした場合、60～79歳 (68.7±5.5歳) での有病率は6.7%で、有病率は高齢になるほど高く、75～79歳では9.1%であった。

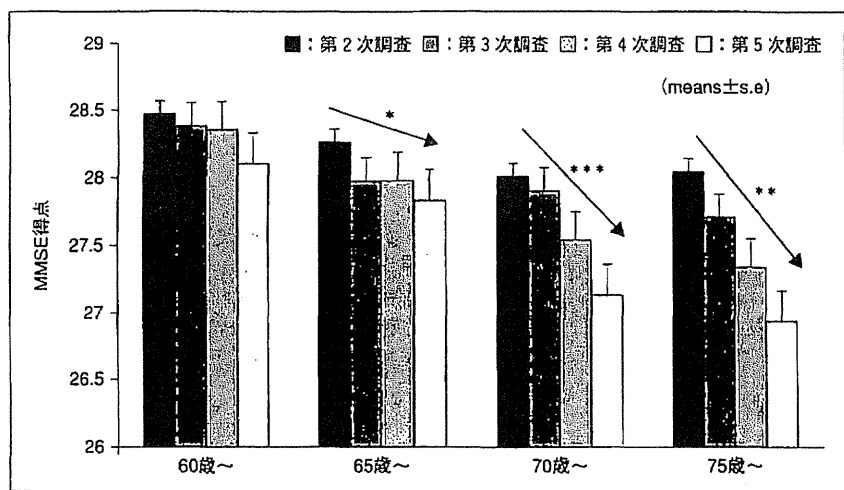


図6. MMSE得点の加齢変化
NILS-LSA第2次調査から第5次調査にかけての6年間のMMSE得点の変化を、第2次調査時の年齢で4群に分けて示した。60～64歳では6年間でMMSE得点の有意な低下は認められなかったが、65歳以降では加齢に伴い点数の低下を認めた。
(Cochran-Mantel-Haensze法によるトレンド検定; *: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001)

点方向へ移動しているが、75歳以上であっても30点を取る者が10%以上いた。一般に、わが国では23点以下を認知機能障害のカットポイントとす

ることが多いが、NILS-LSA第1次調査では23点以下が60歳以上の6.7%、65歳以上では7.6%を占めていた。MMSE低下 (23点以下) の年齢群別

有病率は高齢群ほど高く、75歳以上では9.1%であった (図5)。

図6はMMSE得点の縦断的变化を年代別にみたものである。検査の初期効果を除くために、第2次調査から第5次調査の結果 (6年間の縦断変化) を示している。最初に60～64歳だった者は6年間で有意な低下を示さなかったが、65歳以降では縦断的に低下していることがわかる。

しかし、この低下は誰にでも起こるわけではない。第2次調査時に27点以上であった者について年齢群別に6年間の経過をみると、75歳以上の群は6年後に81歳以上になっているが、71.6%は27点以上を保っている (図7)。80歳を超えても、少なくともMMSEで測定できる認知機能のレベルは高度に保たれている者のほうがむしろ多いのである。

認知機能の下位項目の加齢変化

MMSEの下位項目の中で、加齢に伴い最初に低下するのは物品名の想起や計算であり、次に低下してくるのは場所の見当識、文章の反復であった。また、60歳から79歳までの間での加齢に伴う低下が顕著なのは、やはり物品名の想起や計算、文章の反復などであり、加齢で変化しにくい項目は文章指示の実行、物品名の呼称、場所の見当識などであった。短期記憶や記憶の再生は加齢に伴って低下するのに対し、言語性の認知や見当識は高齢まで保たれると考えられる。

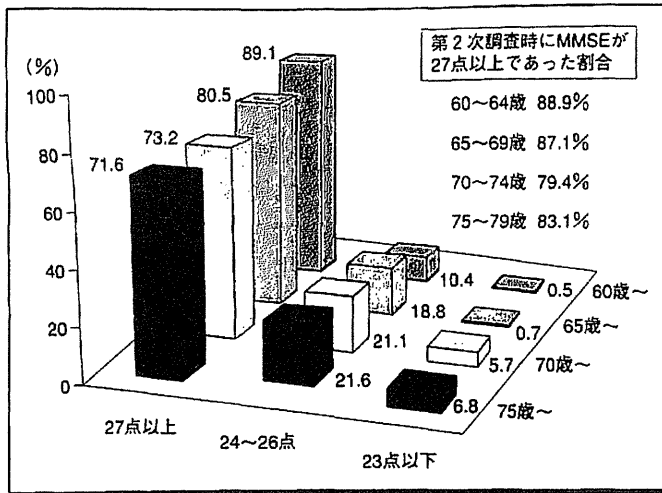


図7. MMSE高得点者 (27≧) の縦断的变化 (6年間)
 NILS-LSA 第2次調査時に27点以上であった者について、6年後のMMSE得点分布を検討した。60歳から64歳の群では89.1%が27点以上を示した。75歳以上であっても、71.6%が27点以上を示していた。80歳を超えてもなお、MMSE得点が大きく下がらない者がむしろ多いことを示している。

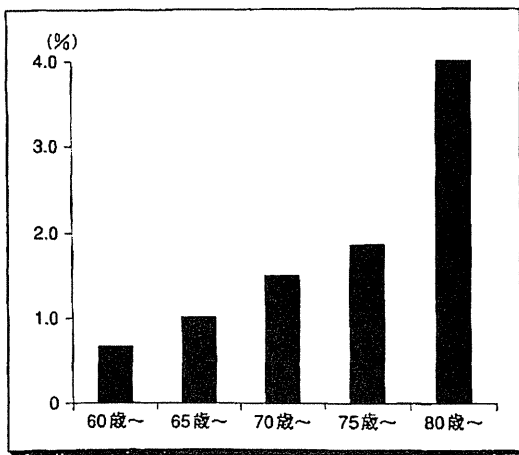


図8. 認知症の発症率 (8年間の縦断的検討)
 NILS-LSA 第1次調査から第5次調査までの8年間の追跡調査の結果、60歳以上の地域住民のからの認知症発生率は1.5%/年であった。発症率は年齢が高くなるほど指数関数的に上昇し、80歳以上では毎年4.0%が認知症となると推定された。

加齢と認知症の発症率

NILS-LSAのデータから認知症の年齢群別発症率を計算すると、60歳以上の地域住民からは毎年1.5%が認知症となり、年齢が高いほど指数関数的に発症率が上昇し、80歳では毎年4.0%が新たに認知症になると計算された (図8)。2009年に公表された久山町研究の結果では、認知症の中でもアルツハイマー病と複合型は加齢に伴って発症率が指数関数的に増加すると報告されており³⁾、60歳以上の女性に関して同様の結果が放射線影響研究所からも出されている⁴⁾。

まとめ

情報のインプットからアウトプットまでの認知機能の流れの中で、視覚・聴覚などの刺激の入り口はもともと情報の処理容量が小さい。高齢になるとさらに知覚段階での加齢変化 (難聴、老眼、白内障) や情報処理速度の低下、注意の持続力低下などが起こり、情報のパターン認識や短期記憶の効率が下がると考えられている⁵⁾。数分前に覚えた物品名の想起や、前の数値を記憶しておかなくてはならない計算能力の加齢に伴う低下は、刺激入力系や短期記憶の加齢変化によるものと考えられるが、健康高齢者であればMMSE程度の難易度であれば正当が可能である。

一方、外界から課題を与えられた場合の理解や行動の表出 (アウトプット) に関しては、明らかな加齢変化は今回

一方、MMSEの得点別にどの項目で不正解が多いかを検討したところ、MMSE 29点の群では物品名想起での不正解率が32%と高く、25～28点の群では物品名想起 (63%) とともに計算 (75%) が不正解になりやすかった。MMSE 24点以下では、計算 (97%)

や物品名想起 (84%) に加え、場所の見当識 (42%)、文章の反復 (34%)、文章作成 (26%)、図形模写 (21%) が不正解になる頻度が高かった。図形模写や文章作成はMMSEの病的な低下を検出するのに適していると考えられる。

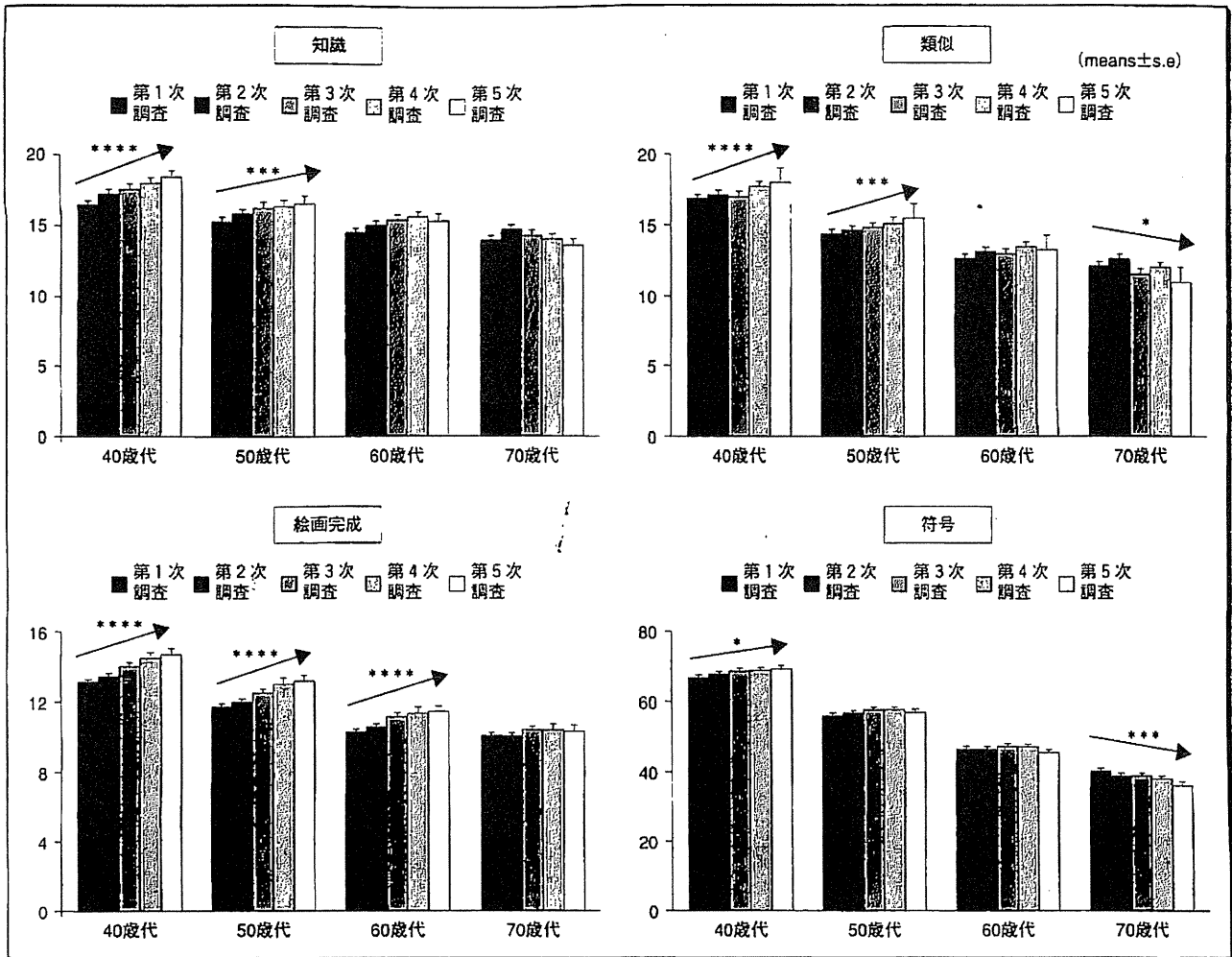


図9. WAIS-R-SF下位得点の加齢変化(8年間の縦断変化,性を調整)

NLS-LSA第1次調査から第5次調査にかけての8年間のWAIS-R-SF下位得点の変化を,第1次調査時の年齢で4群に分けて示した。知識,絵画完成では初回調査時70歳代であった者が8年経過しても得点が下がっていないことがわかる。

(Cochran-Mantel-Haenszel法によるトレンド検定; *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$, ****: $p < 0.0001$)

では認められなかった。知能検査などより高次な能力を要求する検査においても,動作性知能は加齢に伴って低下するのに対し,言語性知能は70代まで低下を認めないとされている⁶⁾。図9に,NLS-LSAでのWAIS-R-SFの下位得点の8年間の縦断的变化を,初回調査時の年齢によって40歳代から

70歳代までに分類して提示した。知識,類似は50歳代までは経時的にさらに上昇し,絵画完成といった推理能力はさらに60歳代においても経時的に上昇した。一方,加齢による低下は符号や類似の検査では認められたものの,知識や絵画完成では70歳でも認められなかった。

さらに,人間の叡智や知恵は加齢に伴って高まっていくとされており⁷⁾,認知機能・知能については,インプット系は加齢に伴う変化が認められるものの,アウトプットとしての知能は健康人であれば大きな加齢変化はないといえよう。

●文 献

- 1) Shimokata H, Ando F, Niino N : A new comprehensive study on aging-the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 10 (Suppl.1) : S1-S9, 2000
- 2) 永田敏郎, 宮地弘一郎 : 注意・認知. 平山 論, 保野孝弘 編著, 脳科学からみた機能の発達. 京都, ミネルヴァ書房, p95-109, 2005
- 3) Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, et al : Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly : the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80 : 366-370, 2009
- 4) Yamada M, Mimori Y, Kasugi F et al : Incidence and risks of dementia in Japanese women : Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Neurol Sci* 283 : 57-61, 2009
- 5) 柴田 博, 芳賀 博, 長田久雄, 他 : 老年学入門. 東京, 川島書店, p121-130, 1993
- 6) Schaie KW : Developmental Influences on Adult Intelligence. *The Seattle Longitudinal Study*. Oxford University Press, New York, p115-118, 2005
- 7) Atchley, RC, Barusch AS 著, 宮内康二 訳 : ジェロントロジー～加齢の価値と社会の力学～. 東京, きんざい, p53-70, 2005

ANTI-AGING MEDICINE

アンチ・エイジング医学

2010 Vol. **6** No. **1**



【特集】

脳を守る

大根 Radish

春の七草、すずしろは大根のこと。
ビタミンC、ジアスターゼ(分解酵素)が豊富。
植物繊維が多く、消化を促進して胃の
弱い人や便秘ぎみの人に効果的!

1. 認知機能の加齢変化
— 国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) より
2. アミロイドβから脳を守る
3. 神経幹細胞で海馬を守る
4. 食事により脳をエイジングから守る
5. 運動により脳をエイジングから守る
6. 快刺激、趣味と認知症予防

巻頭言

Jesús Gil

総説

エイジングおよびアンチエイジングのためのエピジェネティクス

誌上ディベート

テストロテロンを使う?使わない? 熊本 悦明×石蔵 文信

(2010年4月1日発行)

●特集：睡眠を科学する

- ・高齢者の睡眠とその障害
- ・生体時計の老化
- ・概日リズム睡眠障害とメラトニン
- ・睡眠障害と機能性食品・漢方
- ・メタボリックシンドロームと睡眠
- ・高齢者のライフスタイルと睡眠
- ・睡眠時間と健康リスク

植木洋一郎・井上雄一
三島和夫
服部淳彦
江口直美
内村直尚
荒川雅志
江口和男

●連載・総説・コーナー企画

- ・海外におけるアンチ・エイジング医学最先端
- ・アンチエイジングドラッグの可能性「抗コレステロール薬；スタチン，NPC1L1阻害薬」
- ・125歳まで生きる経済を考える「FPを活用したリタイアメント財務戦略（2）」
- ・アメリカエイジング研究の現場から 研究最前線レポート
- ・総説：アディオネクチンとアンチエイジング
- ・誌上ダイアベート「小太りは長生きできる!？」
- ・データから読むアンチエイジング症例検討！「ビタミンD3」
- ・地域医療のアンチエイジングへの取り組み
- ・私のアンチエイジング ライフ
- ・アンチエイジング クリニック訪問
- ・百寿者に訊け！長寿のヒケツ
- ・編集長のページ
- ・編集委員に聞く 日本の知恵を探る
- ・抗加齢専門医・指導士認定試験のためのQ&A
- ・100歳まで生きるための本100選
- ・エイジングサイエンス
- ・日本抗加齢医学分科会 活動報告

アンチ・エイジング医学—日本抗加齢医学会雑誌

あんち・えいじんぐいがく

にはんこうかれいがくがっかいざっし

Anti-Aging Medicine

Vol.6/No.1 2010.2

2010年2月1日発行

定価1,575円（本体1,500円＋税）／送料実費
年間購読9,450円（本体9,000円＋税）／送料当社負担 ※増刊号は別途

発行者／松岡光明

発行所／株式会社メディカルレビュー社

印刷・製本／第一印刷出版株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町1-5-18 朝日生命道修町ビル

（編集部） 内田智香・高木彰史

TEL 06-6223-1556 FAX 06-6223-1414 ✉ editor1-j@m-review.co.jp

（販売部） TEL 06-6223-1469 FAX 06-6223-1245 ✉ sale@m-review.co.jp

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル

TEL 03-3835-3041 FAX 03-3835-3063

振替口座 大阪6-307302 URL <http://www.m-review.co.jp>

日本抗加齢医学会事務局

〒107-0052 東京都港区赤坂2-12-23-203

TEL 03-5572-6800 FAX 03-5572-6801

E-mail: info@anti-aging.gr.jp URL: <http://www.anti-aging.gr.jp>

・本誌の内容を無断で複製、転載することは、著作者および出版社の権利侵害となりますので、ご注意ください。

ISBN 978-4-7792-0521-7

編集/後/記/

今月号より表紙を大きく変えました。去年までの表紙は遺伝子、細胞内代謝などサイエンティフィックな抗加齢医学を表すイメージでしたが、今回から野菜、フルーツを中心とした表紙となります。アンチエイジング医学のアプローチが徐々に整理されてくるにつれて、“食事”の重要性がさらにクローズアップされてきたためです。アンチエイジング医学は医食同源だ!! という感じです。

現在、加齢の仮説には“カロリーリストラクション仮説”と“酸化ストレス仮説”の2つが中心としてとらえられていますが、どちらに対しても“食べ物”が大切なファクターになっています。ポリフェノールをたくさん含むブドウやリンゴなどは、長寿遺伝子であるサーチュインを活性化することや、抗酸化機能が高いことからこの2つの仮説に大きく関連します。昔から“An apple a day, doctors away”（リンゴ1個を毎日食べれば医者いらす）と米国でいわれていますが、これらのことわざのサイエンスが進歩してきたともいえます。これからのいろいろとカラフルな野菜、フルーツで楽しい表紙を作っていきたいと思っておりますのでご期待ください。

今月号の特集は「脳を守る」。80歳以上の4人に1人が認知症というデータもありますから、まずはアンチエイジングにとってボケない脳を保持するというのは最も大切かもしれません。メタボリックシンドローム撲滅においても大切な“運動”が、実は脳を守る最大の方法ということもだんだんわかってきて、認知症も予防可能な病気かもしれないと考えられるようになってきました。脳を守るアップデートについてしっかり勉強したいと思います。

その他にもセンテナリアンインタビューをはじめとしておもしろい記事が満載です。ぜひ楽しんで勉強してください。それにしても、センテナリアンの舘岡さんの「ほんとに私は幸せもので、何事にも感謝、感謝」と目の前で手を合わされた姿には感銘を受けました。

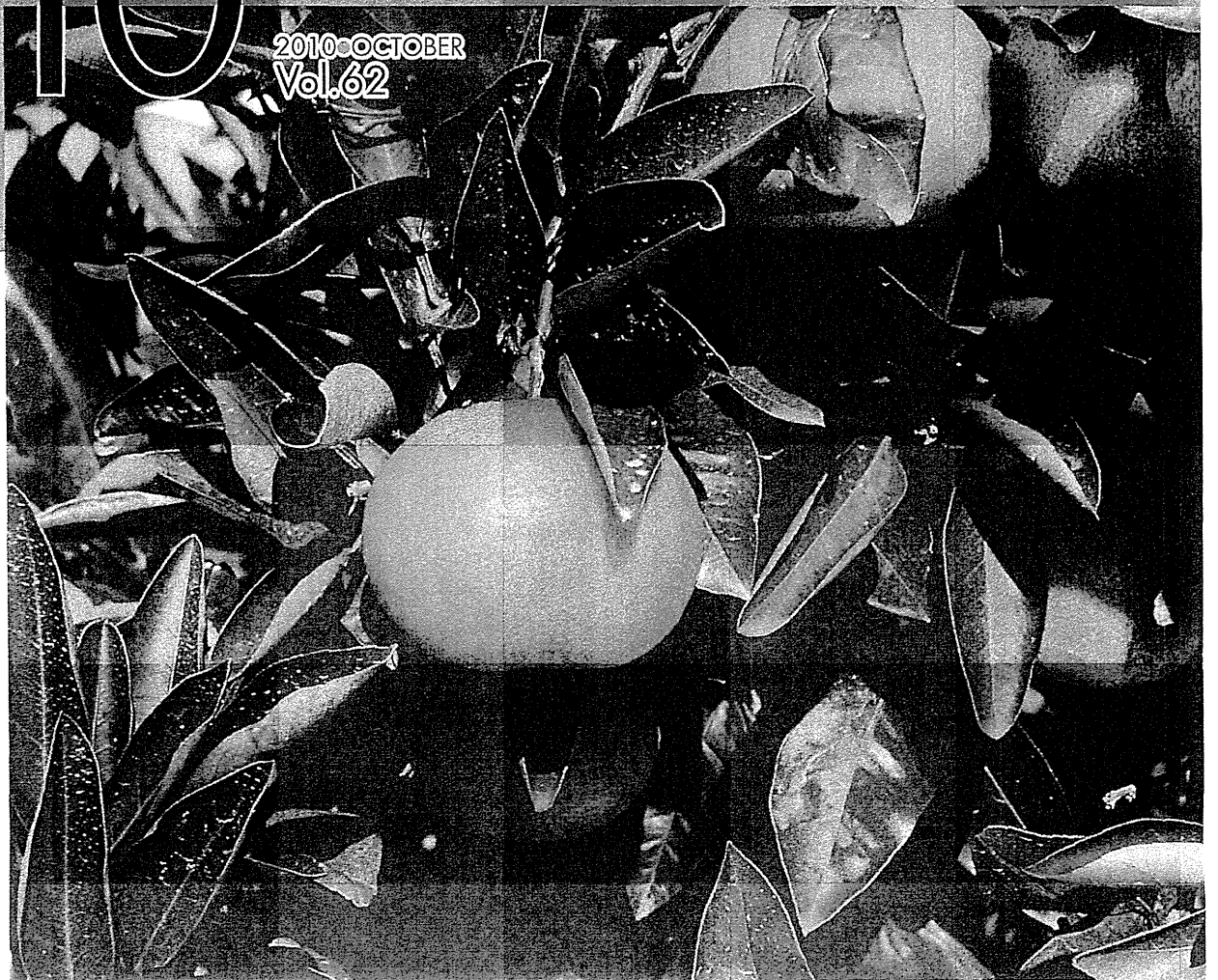
(坪田 一男)

柑 橘

カンキツ

10

2010 OCTOBER
Vol.62



話題の柑橘品種「小原紅早生」

高齢者の健康と果物 ～カロテノイドの効用～

安藤 富士子

愛知淑徳大学
健康医療科学部

下方 浩史

国立長寿医療研究センター
予防開発部

1. 果物の中の栄養

みなさんもよくご存じのように、果物の中にはさまざまな栄養素が含まれています。私たちは毎日平均約110グラムの果物を摂っていますが、これは摂取した食品重量の約5%、20分の1にあたります。一方、食事の中のビタミンCはその3割が果物から摂られています。果物にはその他にも食物繊維、カリウム、ビタミンA、B₆、葉酸などが豊富に含まれています。ビタミンCやビタミンAは動脈硬化や老化を防ぎ、食物繊維は便秘や大腸ガンを予防します。葉酸にも動脈硬化作用があり、ビタミンB₆には神経細胞の保護作用や貧血の予防作用があります。カリウムは高血圧の原因となるナトリウムを尿に追い出す役割を果たしてくれます。一方、果物には高血圧や高脂血症の原因となるナトリウムや脂質、コレステロールがほとんど含まれていません。さらに果物には心臓病や脳血管障害の予防効果があることも知られています。

このように果物は、高齢者に多い疾患の予防効果を持つ、理想的な食べ物の一つと考えられます。

2. 注目を集めている栄養素、カロテノイド

高齢者の体によいと考えられる果物ですが、含ま

れているどの栄養素がこのような効果をもたらすのかはまだ、十分にわかっていません。

その中で最近、果物と野菜に多く含まれる「カロテノイド(表1)」という天然色素が注目されています。カロテノイドは分子の中に二重結合を多く持っていて、その部分で「体の中の余分な酸素」をとることができる、という特徴を持っています。体の中の余分な酸素、特に「活性酸素」は血管や組織を老化させる原因となっていますが、カロテノイドは体の中の余分な酸素を除去する「抗酸化作用」によって、老化を防ぐのではないかと期待されています。

たとえばβ-クリプトキサンチンというカロテノイドはミカンの橙色の色素で、温州ミカンに特に多く含まれています。三ヶ日ミカンの産地、旧静岡県引佐郡三ヶ日町(現在の浜松市北区の一部)での調査では、血中β-クリプトキサンチンが高い者では、骨密度が高く、非糖尿病患者でのインスリン抵抗性(糖尿病のなりやすさ)が低いなどの結果が明らかになっています。

3. 一般地域住民での血中カロテノイドと健康

三ヶ日町のように、特定のカロテノイドを特にした

表1 果物・野菜に含まれる主なカロテノイド

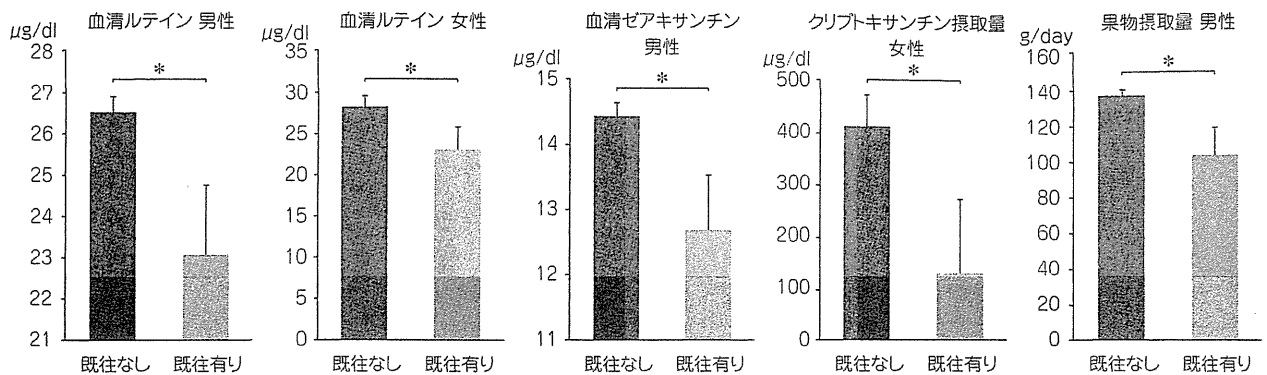
カロテノイド	多く含まれている食べ物	特徴
α カロテン	にんじん、カボチャ、ゼンマイ、バナナ	純物質は紫色。体内でレチノイドとなるが、 β カロテンに比べると効力が低い。
β カロテン	ニンジン、カボチャ、アシタバ、コマツナ、シソ、ハウレンソウ、マンゴー、ブロッコリー、濃縮果汁	黄色色素。 β カロテンから2分子のビタミンAが産出される。細胞膜の損傷を防ぐ働きをする。
リコペン	トマト、トマト製品、柿、グミ、スイカ、ニンジン、緑色野菜、ハーブ、ブロッコリー	赤色色素。抗酸化作用が大きい。
ルテイン	緑黄色野菜（ハウレンソウ、ブロッコリー）、果物、豆類、卵黄	α カロテンにO(酸素原子)が2つ結合したものの。キサントフィルの1種で強い抗酸化作用を持つ。目の黄斑部、水晶体に多く含まれ、加齢黄斑部変性症などの眼病との関係が注目されている。
ゼアキササンチン	トウモロコシの種子、卵黄、緑黄色野菜、ほうれんそう、ブロッコリー、パパイヤ	β カロテンにO(酸素原子)が2つ結合したものの。
β クリプトキササンチン	温州ミカン、オレンジジュース、オレンジ、パパイヤ、カキ、ピワ、赤ピーマン	温州ミカンに特異的に多い。

くさん摂っている地域では、そのカロテノイドの健康への影響は強く現れると考えられます。では、日本のごく普通の地域でのカロテノイド摂取と健康との関係はどうなっているのでしょうか。

私たちは、日本のほぼ真ん中にある、愛知県大府市と知多郡東浦町で、地域に住む一般の中高齢者（40歳～79歳）約2300人の老化や病気の進行と運動や栄養などとの関わりを調べる疫学調査を1997年から2年ごとに行っています（国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究）。この調査の中で、最近、6種の血中カロテノイドを測定し、病気や体力などとの関係を調べました（この研究の一部は果樹試験研究推進協議会の委託研究費によって行われました）。この地域での果物や野菜の摂取量は全国平均とほぼ一致しているので、この地域で得られる研究結果は一般的な日本人に当てはまると考えられます。

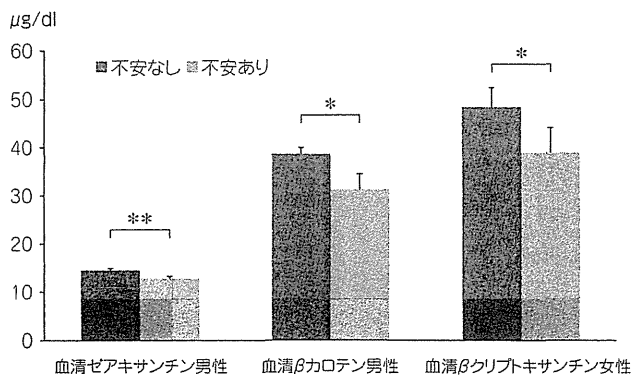
研究の結果、血中カロテノイドが高い人では狭心症や心筋梗塞になっている人が少なく（図1）、また、自分自身を「健康だ」と感じている人ではカロテノイドの血中濃度が高いことがわかりました。さらに「外出に不安があるか」どうかを聞くと、不安がないの方が、ゼアキササンチン、 β -カロテン、 β -クリプトキササンチンなどの血中カロテノイドが高かったです（図2）。そのほかにも階段の上り下りや歩行距離、入浴など、日常生活で必要な動作を「困難なくすることができる」人は「少し困難」や「大変困難」な人よりも、血中カロテノイド濃度が高いという結果が得られました。

一番驚いたのは、脳梗塞（のうこうそく）と血中カロテノイドの関係です。みなさんはCTという検査機械をご存じでしょうか？頭の断面（輪切り）のレントゲン撮影ができて、脳梗塞や脳出血がわかる機械です。同じようにMRIという最新の機械ではさら



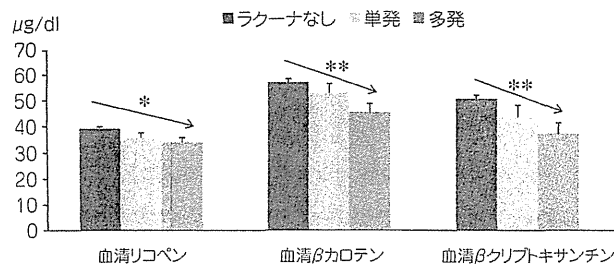
(*: p<0.05, 年齢, 季節差, BMI, 男性の喫煙, 女性の閉経を調整, 果物についてはさらに総摂取エネルギー, 野菜摂取量を調整)

図1 狭心症・心筋梗塞既往



(*: p<0.05, 年齢, 季節差, BMI, 男性の喫煙, 女性の閉経を調整)

図2 外出に不安



(*: trend p<0.05, 年齢, 季節差, BMI, 男性の喫煙, 女性の閉経を調整)

図3 ラクーナ (小梗塞)

に小さな病変や脳の状態も調べることができます。私たちはこのMRIを使って中高年者の脳梗塞や脳萎縮を調べています。血中カロテノイドを「脳梗塞のない人」、「脳梗塞が一つだけある人」、「いくつもある人」で比べてみると、この順番でカロテノイドの濃度が下がっていました。同じような結果が、本人の気がついていない小さな梗塞（ラクーナ）でも認め

られました（図3）。果物や野菜をしっかり摂って、血中のカロテノイドが高く保たれていると、血管の動脈硬化が抑えられて、脳への血流がさらさらに保たれているのでしょう。

もう一つ、高齢者に多い病気としてみなさんがよくご存じの骨粗しょう症があります。骨粗しょう症というのは骨の密度（カルシウムの量）が減ってきて、骨が折れやすくなる病気です。65歳以上の女性の半数が骨粗しょう症といわれていますし、男性でも80歳以上では半数が骨粗しょう症となります。私たちの研究ではカロテノイドが骨粗しょう症を抑制していることもわかりました。特に喫煙者では、骨密度とカロテノイドの間に強い関係がありました。喫煙をしている人でカロテノイドが少ない人の骨密度はとても低いのですが、カロテノイドが高ければ、骨密度はたばこを吸っていない人と同等だったのです。喫煙は体の中の過酸化物を増やし、老化を早めると言われています。喫煙者は骨粗しょう症になりやすいことも知られていますが、強力な抗酸化物質であるカロテノイドが喫煙の悪影響を押えているのだと考えられました。

果物・野菜をたくさん摂ることで確実に血中カロテノイドは上がります。また、「どのカロテノイドが特に体によい」というよりは、全体として血中カロテノイド濃度が高いことが老化の予防に役立ってい

メタボリックシンドローム構成要素の 集積数からみた栄養摂取状況

Relationship between number of metabolic syndrome components and dietary factors in middle-aged and elderly Japanese subjects.

Otsuka R *et al* : *Hypertens Res* 33 : 548-554, 2010

大塚 礼* 加藤友紀* 安藤富士子*^{*,**} 下方浩史*

*独立行政法人 国立長寿医療研究センター 予防開発部 **愛知淑徳大学 健康医療科学部

はじめに

メタボリックシンドローム (MetS) は動脈硬化による心血管病の危険因子である腹部肥満, 高血圧, 耐糖能異常, 脂質代謝異常が同一個体に集積する病態を示す。これまでに, 脂質や赤身肉の高摂取, 果物・野菜・食物繊維の低摂取などが MetS の有病率と関連していることが報告されているが, MetS 構成要素の集積数からみた栄養摂取状況の特徴をとらえた検討はほとんどない。そこで, MetS 構成要素の集積数と栄養摂取状況との関連を検討した。

対象と方法

対象者は「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging : NILS-LSA)」の第4次調査 (2004年6月~2006年7月) に参加し, 高血圧, 脂質代謝異常, 糖尿病の既往歴がなく, 空腹時採血および食事秤量記録調査を実施した40~86歳の男性609名, 女性631名である。

MetS の構成要素は NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III)¹⁾ と IOF (International Obesity task Force)²⁾ の基準を参考に, 腹部肥満 (ウエスト周囲径: 男性 90 cm 以上, 女性 80 cm 以上), 血圧高値 (収縮期 ≥ 130 mmHg かつ/または拡張期 ≥ 85 mmHg), 脂質代謝異常 (中性脂肪 ≥ 150 mg/dl), 低 HDL-コレステロール (HDL-コレステロール: 男性 40 mg/dl 未満, 女性 50 mg/dl 未満), 高血糖 (空腹時血糖 ≥ 100 mg/dl) の5項目の該当項目数 (集積

数0~5) にもとづき, 4群 (集積数が0, 1, 2, 3~5) に分類した。集積数3~5の者を「MetSあり」と判定した。食品群別摂取量, 栄養素など摂取量は3日間の食事秤量記録調査から算出した。

一般線形モデルを用い, 年齢, エネルギー摂取量, 喫煙 (有無), 飲酒習慣 (アルコール摂取量), 身体活動量 (METs/日) を調整し, MetS 集積数の4群における栄養摂取状況 (16種類の栄養素, 11食品群, 蛋白質・脂質・炭水化物のエネルギー%) を推定した。

結果

男性では61人 (10.0%), 女性では46人 (7.3%) が「MetSあり」と判定された。表1に MetS 構成要素の集積数4群における栄養摂取状況を示した。男性では MetS 構成要素の集積数の増加に伴い, ビタミン B₆ 摂取量が低下 (1.36~1.21 mg), 食物繊維摂取量が低下 (16.2~14.5 mg) した。女性では MetS 構成要素の集積数の増加に伴い, カルシウム (Ca) 摂取量が低下 (609.2~549.9 mg), 乳類摂取量が低下 (181.2~134.9 mg) し, 穀類摂取量が増加 (382.3~418.4 g) した。

考察

本研究では, MetS 構成要素集積数が多い者ほど, より MetS が進行した状態とみなし, MetS と栄養摂取状況との関連を量反応関係から検討した。

横断的解析から得られた結果であるため因果関係は明らかにできないが, 食物繊維は低カロリーかつ, かさも大きいいため満腹感をもたらしやすく, 糖代謝を改善させ

表 1. MetS 構成要素の集積数 4 群における栄養摂取状況 (原本の表から一部抜粋)

	MetS 構成要素の集積数				共分散分析	傾向性の検定
	0	1	2	3~5		
男性 (609 人)						
人数 (%)	222(36.5%)	209(34.3%)	117(19.2%)	61 (10.0%)		
エネルギー (kcal)	2,247±23	2,233±23	2,283±31	2,227±43	0.59	0.95
Ca* (mg)	619.5±12.4	604.2±12.6	590.1±17.0	588.8±23.5	0.47	0.20
ビタミン B ₆ * (mg)	1.36±0.02	1.35±0.02	1.29±0.03	1.21±0.04	0.006	0.001
食物繊維* (g)	16.2±0.3	15.9±0.3	14.8±0.4	14.5±0.5	0.002	0.001
穀類* (g)	512.2±7.5	522.6±7.7	538.3±10.3	512.9±14.2	0.21	0.72
乳類* (g)	163.6±8.0	144.3±8.1	140.7±10.9	129.8±15.1	0.12	0.049
女性 (631 人)						
人数 (%)	272(43.1%)	210(33.3%)	103(16.3%)	46 (7.3%)		
エネルギー (kcal)	1,884±18	1,878±20	1,893±29	1,896±43	0.97	0.72
Ca* (mg)	609.2±11.0	604.8±12.3	556.3±17.9	549.9±26.4	0.024	0.01
ビタミン B ₆ * (mg)	1.13±0.02	1.19±0.02	1.13±0.03	1.15±0.04	0.11	0.98
食物繊維* (g)	15.2±0.2	15.7±0.3	15.2±0.4	15.5±0.5	0.49	0.82
穀類* (g)	382.3±5.2	385.8±5.8	400.3±8.4	418.4±12.4	0.03	0.004
乳類* (g)	181.2±6.7	177.0±7.4	153.7±10.8	134.9±16.0	0.018	0.003

平均値±標準誤差。*年齢, エネルギー摂取量, 喫煙, 飲酒習慣, 身体活動量を調整

る可能性が報告されており, MetS 予防に有効である可能性が考えられた。穀類による炭水化物摂取が脂肪分解を促す可能性や, 心血管疾患の低リスクと関連することが報告されている一方, それと相反する報告もあり, 本研究で認められた MetS 構成要素集積数と穀類摂取量の正の関連性についてのメカニズムは不明である。穀類のなかでも全粒穀類は精製穀類にくらべ, 食物繊維や抗酸化物質が多く含まれるためインスリン感受性を高めることが示唆されており, 今後は穀類の種類で分けた検討が必要といえる。Ca を豊富に含む食品のなかでも乳製品からの Ca 摂取が MetS や体脂肪量と負の関連を示すことが報告されている。日本人の中老年男性を対象とした研究では, 牛乳の摂取頻度が高い者では 5 年後の MetS 発症リスクが低かったことが報告されている。ビタミン B₆ を含む水溶性ビタミンが, MetS のリスクマーカーである血漿ホモシステイン量を低下させることが報告されているが, 本研究で認められたビタミン B₆ と MetS 構成要素集積数の負の関連性は, ビタミン B₆ を多く摂取する

者ではより健康的な食事, すなわち食物繊維や乳製品, 野菜などを豊富に摂取する食事であることを反映した結果であったかもしれない。食事はさまざまな食品から構成されているため, 栄養摂取状況を把握するうえでは, 単一の食品や栄養素よりむしろ, 食事パターンのような食品の組み合わせを示す指標を用いた検討が好ましいとも考えられる。

おわりに

MetS 構成要素の集積数は, いくつかの食品群あるいは栄養素摂取量と増加あるいは減少の傾向性を示したことから, 栄養摂取状況により MetS が予防できる可能性が示唆された。

文献

- 1) Grundy SM *et al* : *Circulation* 112 : 2735, 2005
- 2) James PT *et al* : *Obes Res* 9 : 228S, 2001

特集 甲状腺疾患：診断と治療の進歩

トピックス

I. 診療の進歩

1. 地域住民における潜在性甲状腺機能異常の頻度と実態

下方 浩史 安藤富士子 北村伊都子

要 旨

無作為抽出された40歳以上の地域住民について潜在性甲状腺機能異常の頻度、4年間の変化、各検査結果との関連について検討した。潜在性甲状腺機能低下症は3.3%、亢進症は2.3%に認められた。潜在性機能低下症は女性に多く、加齢とともに増加していた。4年間の追跡で潜在性甲状腺機能低下症の10%が顕在性の低下症となった。潜在性甲状腺機能低下症・亢進症ともに、動脈硬化、喫煙との関連が示唆された。

[日内会誌 99:686~692, 2010]

Key words : 潜在性甲状腺機能異常, 地域住民, 縦断研究, 動脈硬化, 喫煙

はじめに

甲状腺刺激ホルモン (TSH) の測定は1970年代から行われ、その後、簡易な測定法が開発されて検査が一般的に行われるようになった。TSHの測定が広く行われるようになり、血中の甲状腺ホルモン値は正常であるが、TSHが高値もしくは低値である人が数多く見つかるようになった。これを潜在性甲状腺機能異常症という。そしてTSHが高値である場合を潜在性甲状腺機能低下症、TSHが低値である場合を潜在性甲状腺機能亢進症といい、その臨床的な意義が注目されている。しかし、わが国においては地域住民での甲状腺機能異常症の実態とその意義についての検討は数少ない。本稿では、無作為抽出

された一般地域住民を対象に、潜在性甲状腺機能異常症の有病率、性・年齢別の分布、追跡による変化、また臨床所見や生活習慣との関連などについて報告する。

1. 地域住民におけるデータの収集

国立長寿医療センター研究所疫学研究部では、1997年より「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA: National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging)」を実施している¹⁻³⁾。この調査は日本人の老化および老年病に関する詳細な縦断的データを収集し老化像を明らかにし、老化および老年病に関する危険因子を解明することを目的としている。調査の対象者は国立長寿医療センター周辺の地域住民から性・年齢を層化、無作為抽出を行い、調査参加への同意の得られた男女2,267名であり、観察開始年齢は40~79歳である(表1)。第1次調査は

しもかた ひろし：国立長寿医療センター研究所疫学研究部

あんど う ふじこ：愛知淑徳大学医療福祉学部

きたむら いつこ：愛知学院大学教養部

表 1. 調査参加者の性別・年齢階級別分布 (NILS-LSA 第 1 次調査)

年齢	男性	女性	合計
40～49	291	282	573
50～59	282	279	561
60～69	283	285	568
70～79	283	282	565
合計	1,139	1,128	2,267

男女各年代が同数になるように性・年齢を層化し住民基本台帳から無作為抽出した。調査に同意した者のみを対象としているため対象者の人数に多少のバラツキが生じている。

1997年11月より開始し、2年ごとに追跡調査を繰り返し行っている。調査地域は地理的に日本の中心に位置し、気候風土が日本全国のほぼ平均であるとともに、縦断調査開始前に行った全国郵送調査で、この地域に在住する人々の食習慣を含めた生活習慣全般が全国平均に近いことを確認している⁴⁾。

2. 潜在性甲状腺機能異常の有病率

1) ホルモン測定値の性別・年代別分布

NILS-LSAの第1次調査参加者のうち、採血可能であった者から甲状腺疾患の内服治療を受けている13名を除いた2,251名を対象として検討を行った。早朝空腹時に採血を行い、遊離トリヨードサイロニン (FT₃)、遊離サイロキシニン (FT₄) および甲状腺刺激ホルモン (TSH) を電気化学発光免疫測定法 (ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay) により測定した。FT₃ は男性では年代が上がるとともに低下し (Cochran-Mantel-Haenszel検定, p trend < 0.001)、女性では年代が上がるとともに増加した (p trend = 0.003)。FT₄ は男女とも年代上昇にともなう有意な変動傾向はなかった。TSHは男女とも年代が上がるとともに有意に増加していた (男性 p trend < 0.001, 女性 p trend = 0.003)。各ホルモン濃度の性差は年代が若い群で顕著で、FT₃、FT₄ は40代、50代では男性のほうが高値であっ

たが、60代、70代では性差はなく、TSHは40代、50代、60代では女性のほうが高値であったが、70代では性差はなかった (図1)。

2) 潜在性甲状腺機能異常症の有病率

各ホルモン濃度の基準値 (FT₃: 2.3~4.3 pg/ml, FT₄: 0.9~1.7 ng/dl, TSH: 0.5~5.0 μ IU/ml) にしたがって、①正常 (TSH, FT₃, FT₄ のすべてが基準値内)、②潜在性甲状腺機能低下症 (FT₃, FT₄ がともに基準値内でTSHが高値)、③潜在性甲状腺機能亢進症 (FT₃, FT₄ がともに基準値内でTSHが低値)、④顕性甲状腺機能低下症 (FT₃, FT₄ の一方もしくは両方が低値)、⑤顕性甲状腺機能亢進症 (FT₃, FT₄ の一方もしくは両方が高値) の5群に分類した。第1次調査の参加者では、正常 89.2% (2,007名) 潜在性甲状腺機能低下症 3.3% (75名)、潜在性甲状腺機能亢進症 2.3% (52名)、顕性甲状腺機能低下症 3.4% (77名)、顕性甲状腺機能亢進症 1.8% (40名) の割合であった。

潜在性甲状腺機能異常の性、年代別の分布を検討した (図2)。40代から70代にかけての潜在性甲状腺機能低下症の有病率は、男性では0.7% (2名)、0.7% (2名)、3.5% (10名)、5.0% (14名)、女性では1.8% (5名)、3.3% (9名)、5.7% (16名)、6.1% (17名) と、男女とも年代上昇とともに有意な増加傾向を示した (男女とも p trend < 0.001)。一方、潜在性甲状腺機能亢進症の有病率は、男性 3.8% (11名)、1.1% (3名)、3.5% (10名)、2.5% (7名)、女性では1.9% (5名)、1.5% (4名)、1.4% (4名)、2.9% (8名) と年代による有意な変動傾向を示さなかった。性別で有病率を比べると、潜在性甲状腺機能低下症は男性 2.5%、女性 4.2% であり、女性のほうが有意に有病率が高く ($p = 0.02$)、潜在性甲状腺機能亢進症は男性 2.7%、女性 1.9% で、有病率に男女間での有意な差はなかった。

潜在性甲状腺機能低下症の有病率は、閉経後女性を対象としたオランダのRotterdam Study⁵⁾ で 10.8% (TSH 4.0 μ IU/ml以上を基準)、アメリ

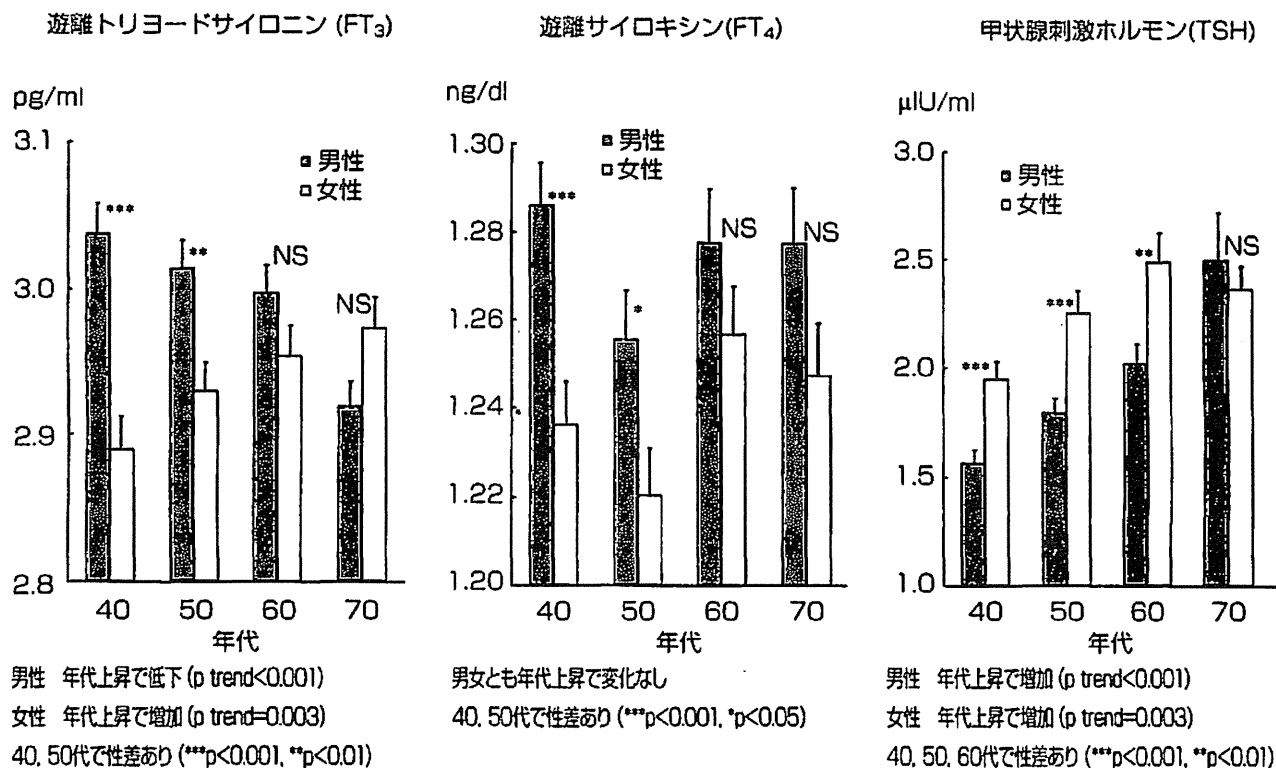


図 1. 性・年代別の FT₃, FT₄, TSH の値. 性差の検定は χ^2 検定で, 年齢群による傾向性の検定は Cochran-Mantel-Haenszel 検定で行った.

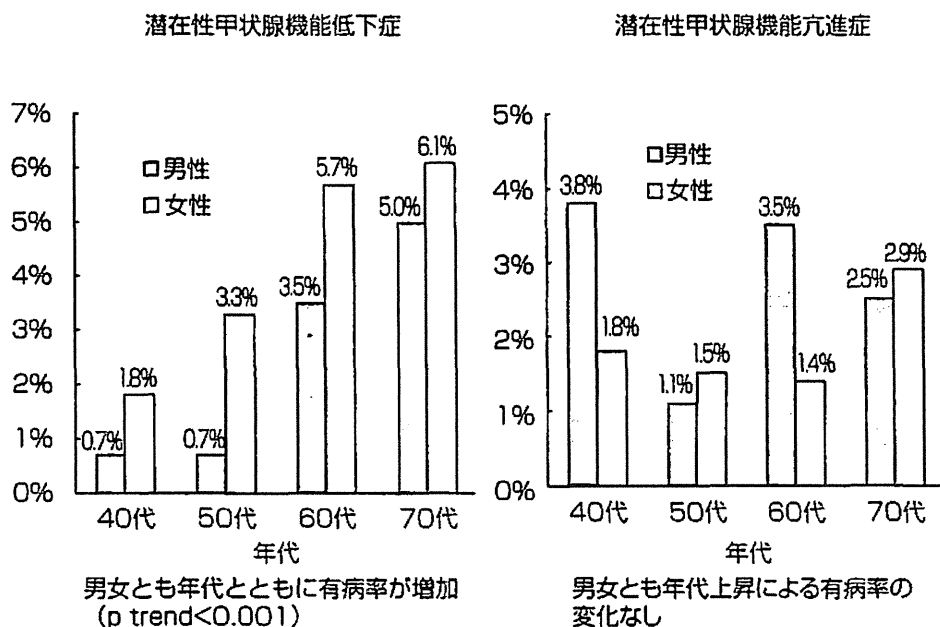


図 2. 性・年代別の潜在性甲状腺機能異常症の有病率

カのNHANESIIIstudy⁶⁾で 4.3% (TSH 4.6 μIU/ml 以上を基準), コロラドの調査⁶⁾でのデータでは 8.5% (TSH 5.1 μIU/ml 以上を基準), 長崎の原爆被爆者での調査では男性 9.8%, 女性 10.5% (TSH

5.0 μIU/ml 以上を基準) に認められている⁸⁾. これらの報告に比べると, NILS-LSAでの潜在性甲状腺機能低下症頻度は, 全体で 3.3%, 男性 2.5%, 女性 4.2% とやや低い値となっている. 一方, 潜

表2. 4年間の追跡による甲状腺機能の変化

第1次調査		第3次調査				
		正常	潜在性甲状腺機能低下症	潜在性甲状腺機能亢進症	甲状腺機能低下症	甲状腺機能亢進症
正常	1,451	1,267 (87.0%)	88 (6.1%)	7 (0.5%)	86 (5.9%)	8 (0.6%)
潜在性甲状腺機能低下症	50	10 (20.0%)	35 (70.0%)	0 (0.0%)	5 (10.0%)	0 (0.0%)
潜在性甲状腺機能亢進症	36	27 (75.0%)	0 (0.0%)	6 (16.7%)	2 (5.6%)	1 (2.8%)
顕性甲状腺機能低下症	55	38 (69.1%)	6 (10.9%)	0 (0.0%)	11 (20.0%)	0 (0.0%)
顕性甲状腺機能亢進症	26	17 (65.4%)	4 (15.4%)	1 (3.9%)	0 (0.0%)	4 (15.4%)

在性甲状腺機能亢進症の有病率はNHANESIIIstudy⁶⁾で4.3% (TSH 0.4 μ IU/ml未満を基準), 65歳以上の高齢者の集団⁹⁾では1.5% (TSH 0.44 μ IU/ml未満を基準)であった。潜在性甲状腺機能異常症の有病率は、基準値の設定、対象集団の人種、年齢、地域の違いや対象コホートの性質の違いなどにより大きく異なっている。

3. 潜在性甲状腺機能異常の追跡による変化

第1次調査から4年後の第3次調査まで追跡できた1,618名について、追跡での甲状腺機能の変化を表2に示す。第1次調査で潜在性甲状腺機能低下症であった50名のうち、35名(70%)は持続して潜在性甲状腺機能低下症で、10名(20%)は正常に、5名(10%)は顕性甲状腺機能低下症に移行していた。潜在性甲状腺機能亢進症では36名のうち、6名(17%)は持続して潜在性甲状腺機能亢進症であり、27名(75%)は正常に、2名(6%)は顕性甲状腺機能低下症に、1名(3%)は顕性甲状腺機能亢進症に移行していた。これらの追跡結果を正常群の追跡結果と比較した。性・年齢を調整したCochran-Mantel-Haenszel検定では、顕性の甲状腺機能低下症となる割合には正常群と潜在性甲状腺機能低下症とでは有意差はなかった。同様に顕性の甲状腺機能亢進症となる割合に正常群と潜在性甲状腺機能亢進症では有意差はなかった。追跡期間が4年間と比較的短いこと、症例数が少ないことに

より有意な結果が得られなかった可能性がある。

4. 潜在性甲状腺機能異常の臨床像

NILS-LSAでは頭部MRI (magnetic resonance imaging) 検査や心臓および頸動脈超音波断層検査、骨密度測定、腹部CT (computed tomography) 検査などの最新の機器を利用した医学検査だけでなく、詳細な生活調査、栄養調査、運動機能調査、心理検査など広汎で学際的な、しかも精度の高い調査・検査が行われている。NILS-LSAでの潜在性甲状腺機能異常とこれらさまざまな検査結果との関連について、性・年齢を調整して網羅的な解析を行った。

1) 知能・鬱との関連

NILS-LSAでは知能検査としてWechsler成人知能検査WAIS-R-SF (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised-Short Form), 認知症のスクリーニングとしてMMSE: (Mini-Mental State Examination), 抑鬱のスクリーニングとしてCES-D (The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) を実施している。これらの成績との関連について検討を行ったが、潜在性甲状腺機能低下症・亢進症と正常群との間で有意差のあるものはほとんどなかった。海外での報告でも認知機能や抑鬱との関連を否定するものが多い¹⁰⁻¹²⁾。しかし潜在性の甲状腺機能異常による認知機能・抑鬱への影響は年齢で異なる可能性も指摘されている¹³⁾。

2) 頭部MRI所見との関連

MRIでの脳萎縮、脳室拡大（側脳室前角及び後角）、PVH（脳室周囲高信号域）、ラクナ梗塞、脳梗塞の所見との関連を検討したところ、潜在性甲状腺機能亢進症ではラクナ梗塞、脳梗塞である者の割合が有意に多かった（ $p=0.003$ および $p=0.01$ ）。これまで潜在性甲状腺機能異常と脳血管疾患との関連についての報告は少ないが、潜在性甲状腺機能低下症では脳血管疾患の発症と関連を認めなかったとする報告がある^{8,9)}。

3) 脂質代謝との関連

中性脂肪、総コレステロール、HDL (high density lipoprotein) コレステロール、LDL (low density lipoprotein) コレステロール、アポ蛋白、リポ蛋白(a)について正常群と比較したところ、潜在性甲状腺機能低下症・亢進症ともに脂質代謝のほとんどの指標で有意な関連が認められなかった。潜在性甲状腺機能低下症と脂質代謝との関連については多くの報告で示されている^{7,14,15)}。NILS-LSAでは潜在性甲状腺機能異常があった者の数は比較的多くなく、有意差を示すのに十分な検出力が得られなかった解析もあった。今後、更なる検討が必要であろう。

4) 肥満との関連

体重、肥満度(BMI)、臍高腹囲、二重エネルギーX線吸収法(DXA法)による体脂肪率について検討を行ったが、正常群と潜在性甲状腺機能低下症・亢進症との間に有意な差はみられなかった。海外からの報告では、潜在性甲状腺機能異常と肥満については関連を認めるものと認めないものがあり結論は一定していない¹⁶⁻¹⁹⁾。

5) 動脈硬化所見との関連

眼底検査、頸動脈超音波断層、心電図における虚血性変化との関連を調べたところ、潜在性甲状腺機能低下症では、眼底の高血圧性変化、心電図の虚血性変化のある者が有意に多かった（ $p=0.04$ 及び $p=0.03$ ）。潜在性甲状腺機能亢進症では頸動脈超音波断層検査による総頸動脈プラークを認める者が有意に多かった（ $p=0.04$ ）。閉経

女性を対象とした報告⁵⁾で、潜在性甲状腺機能低下症で大動脈石灰化と心筋梗塞である者が有意に多かったとしている。また、潜在性甲状腺機能低下症は男性で虚血性心疾患との関連があり、総死亡率も高値であるという本邦の報告⁹⁾や虚血性心疾患のリスクを増大させるというメタアナリシスの報告²⁰⁾もある。ホルモン投与の効果についても潜在性甲状腺機能低下症では血管内皮の厚さが高値であったが、サイロキシン投与で改善をみとめたとする報告がある²¹⁾。その一方で、潜在性甲状腺機能低下症での虚血性心疾患の発症率は有意に高くなかったとする高齢者を対象とした米国の調査⁹⁾や、治療効果に対するエビデンスは不十分であるとするメタアナリシスもある²²⁾。

6) 骨密度との関連

DXA法による腰椎、大腿骨頸部の骨密度と潜在性甲状腺機能異常症との関連について検討を行った。その結果、潜在性甲状腺機能低下症、潜在性甲状腺機能亢進症ともに骨密度との関連は認められなかった。甲状腺ホルモンの骨への影響は、罹病期間や他のリスクファクターとの関連など複雑であり、今までの報告でも結論は一定していない²³⁻²⁶⁾。

7) 喫煙との関連

喫煙習慣について「喫煙している」、「禁煙した」、「喫煙したことがない」の3群に分けて潜在性甲状腺機能異常症と喫煙習慣との関連を検討した。「喫煙している」は潜在性甲状腺機能低下症で6.7%、正常群で23.1%、潜在性甲状腺機能亢進症で38.5%と潜在性甲状腺機能亢進症で割合が高く、一方、「喫煙したことがない」は潜在性甲状腺機能低下症で70.7%、正常群で55.1%、潜在性甲状腺機能亢進症で48.2%と潜在性甲状腺機能低下症で割合が高くなっていた。性別・年齢を調整した多重ロジスティック回帰による正常群に対する喫煙のオッズ比は潜在性甲状腺機能低下症で0.3(95%信頼区間:0.1~0.9)、潜在性甲状腺機能亢進症で2.0(95%信頼区間:1.1~

40)であった。しかし、これらの結果は横断的検討であり、因果関係は明らかすることはできない。これまでの報告でも喫煙が甲状腺機能に影響を与えている可能性が指摘されているが²⁷⁻²⁹⁾、その機序については、まだはっきりしていない。

おわりに

本報告での結果では、潜在性の甲状腺機能異常症と喫煙との関連や動脈硬化との関連が認められた。潜在性甲状腺機能異常症については、その臨床的な意義がまだまだはっきりしない。特に潜在性のうちに治療が必要かどうか、治療することによる危険性と有用性については、日本でのエビデンスがほとんどない。

本研究では一般地域住民から性、年齢を層化し無作為抽出された者を対象としている。日本の中老年地域住民のデータとして、本報告結果の意義は大きいと思われる。ただ、本コホートにおける潜在性甲状腺機能低下症および亢進症である者の数が十分でなかったことから、各検査結果との関連については、今後、縦断的研究を含めた十分な検討が必要であろう。

文 献

- 1) Shimokata H, et al: A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 10: S1-S9, 2000.
- 2) 下方浩史: 長期縦断研究の目指すもの. *Geriatric Medicine* 36: 21-26, 1998.
- 3) 下方浩史, 他: 老化に関する長期縦断疫学研究. *Advances in Aging and Health Research* 1998. 長寿科学振興財団, 1999, 59-69.
- 4) 吉峰 徳: 老化関連要因の地域差および集団の質による差の検討. 厚生省厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究平成8年度研究報告書. 長寿科学総合研究費中央事務局, 1998, 113-117.
- 5) Hak AE, et al: Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 132: 270-278, 2000.
- 6) Hollowell JG, et al: Serum TSH, T (4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87: 489-499, 2002.
- 7) Canaris GJ, et al: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160: 526-534, 2000.
- 8) Imaizumi M, et al: Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3365-3370, 2004.
- 9) Cappola AR, et al: Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 295: 1033-1041, 2006.
- 10) St John JA, et al: Mildly elevated TSH and cognition in middle-aged and older adults. *Thyroid* 19: 111-117, 2009.
- 11) Almeida C, et al: Are neuropsychological changes relevant in subclinical hypothyroidism? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 51: 606-611, 2007.
- 12) Roberts LM, et al: Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 145: 573-581, 2006.
- 13) Biondi B, Cooper DS: The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 29: 76-131, 2007.
- 14) Kanaya AM, et al: Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med* 162: 773-779, 2002.
- 15) Meier C, et al: TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4860-4866, 2001.
- 16) Knudsen N, et al: Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4019-4024, 2005.
- 17) Iacobellis G, et al: Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol* 62: 487-491, 2005.
- 18) Nyrnes A, et al: Serum TSH is positively associated with BMI. *Int J Obes (Lond)* 30: 100-105, 2006.
- 19) Manji N: Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol* 64: 125-128, 2006.
- 20) Rodondi N, et al: Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 119: 541-551, 2006.
- 21) Monzani F, et al: Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2099-2106, 2004.
- 22) Surks MI, et al: Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management.

- JAMA 291 : 228-238, 2004.
- 23) De Menis E, et al : Bone turnover in overt and subclinical hyperthyroidism due to autonomous thyroid adenoma. *Horm Res* 37 : 217-220, 1992.
 - 24) Gurlek A, et al : Effect of endogenous subclinical hyperthyroidism on bone metabolism and bone mineral density in premenopausal women. *Thyroid* 9 : 539-543, 1999.
 - 25) Foldes J, et al : Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism : is the thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol* 39 : 521-527, 1993.
 - 26) Jodar E, et al : Bone mineral density in male patients with L-thyroxine suppressive therapy and Graves disease. *Calcif Tissue Int* 69 : 84-87, 2001.
 - 27) Vestergaard P : Smoking and thyroid disorders—a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 146 : 153-161, 2002.
 - 28) Holm IA, et al : Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 165 : 1606-1611, 2005.
 - 29) Muller B, et al : Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 333 : 964-969, 1995.
-