

論文内容の要旨

Impact of Graves' hyperthyroidism treatment on lipid profiles and cholesterol dynamics:
a prospective observational study

バセドウ病による甲状腺機能亢進症の治療が脂質プロファイル
およびコレステロール動態に及ぼす影響：前向き観察研究

日本医科大学大学院医学研究科内分泌代謝・腎臓内科学分野
研究生 長峯 朋子

Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2025;16.

doi:10.1177/20420188251372381

2025 年 9 月 9 日掲載

【背景と目的】

甲状腺ホルモンは血清脂質、特にコレステロール代謝に強い影響を及ぼす。甲状腺機能亢進症では一般に血清 LDL コレステロール (LDL-C) が低値を示すが、その機序や治療後の脂質変化は十分に解明されていない。

動物実験では、甲状腺ホルモンが小腸でのコレステロール吸収抑制、肝細胞表面での LDL 受容体発現増加、アポ B 産生抑制を介して LDL-C を低下させることが報告されている。一方、HMG-CoA 還元酵素を介した合成促進作用も知られている。

しかしながら、ヒトの脂質代謝は動物実験のデータと乖離があることも多く、甲状腺機能亢進症治療に伴う脂質代謝動態の変化については未解明の点が多い。特に、コレステロール合成・吸収マーカーや、中性脂肪の分解に関わるリポ蛋白リパーゼ (LPL)、LDL 受容体の分解を促進するプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシシン 9 型 (PCSK9) の変化を包括的に評価した研究はほとんどない。

本研究は、バセドウ病患者を対象に治療前後の脂質プロファイルとコレステロール動態を前向きに観察し、甲状腺ホルモンの脂質代謝への影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】

2015 年 4 月から 2018 年 9 月に当院で新規に診断されたバセドウ病患者 17 例を対象とした。

全例に薬物療法（チアマゾール、プロピルチオウラシル、またはヨウ化カリウム）を行い、観察期間中に脂質低下薬は投与されなかった。

血液検査は、治療開始前 (0M)、甲状腺ホルモンが正常化した時点 (Eu-0M)、および正常化 6 か月後 (Eu-6M) に実施した。測定項目は、血清脂質（総コレステロール [TC]、LDL-C、HDL コレステロール [HDL-C]、中性脂肪 [TG]）、アポリポ蛋白 (AI、AII、B、B-48、CII、CIII、E)、コレステロール合成マーカー（ラソステロール）、コレステロール吸収マーカー（シトステロール、カンペステロール、コレスタノール）、PCSK9、LPL であった。

統計解析は Shapiro-Wilk 検定により分布を確認し、正規分布では対応のある t 検定、非正規分布では Wilcoxon 符号付順位検定を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】

対象は女性 13 例、男性 4 例、平均年齢 45.9 ± 11.7 歳であった。甲状腺機能正常化までの期間中央値は 129 日であった。

治療により甲状腺ホルモン値 (fT3、fT4) および TRAb は有意に低下し、体重と BMI は増加した。

脂質では、TC、LDL-C、HDL-C、non HDL-C はいずれも Eu-0M で有意に上昇し、その後 Eu-6M まで高値を維持した。TG は Eu-0M では変化せず、Eu-6M の時点で遅発性の有意な上昇を認めた。

アポリポ蛋白では、AI、AII、B、CIII が Eu-0M で上昇し、Eu-6M まで持続したが、B-48 は Eu-6M でのみ上昇した。CII と E は有意な変化を認めなかった。

コレステロール合成マーカー（ラソステロール）、吸収マーカー（シトステロール・カンペステロール・コレスタノール）は、いずれも Eu-0M で有意に上昇した。

PCSK9 は Eu-0M で有意に上昇し持続したが、LPL は有意な変化を示さなかった。

【考察】

バセドウ病による甲状腺機能亢進症の治療後には血清コレステロールが速やかに上昇し、コレステロールの合成と吸収の双方が増加することが示された。特にコレステロール合成マーカーの上昇は、PCSK9 増加による LDL 受容体発現低下を介した細胞内コレステロール減少と、それに伴うコレステロール合成亢進が背景にあると考えられた。

HDL-C も Eu-0M で上昇し、従来報告されてきた甲状腺ホルモンの HDL 低下作用を反映する所見として矛盾しなかった。

TG はアポリポ蛋白 B48 と並行して Eu-6M で遅発性に上昇し、甲状腺ホルモンが低密度リポ蛋白受容体関連蛋白 1（LRP-1）を介したカイロミクロンレムナントの取り込みを促進する報告を支持する結果であった。

【結論】

バセドウ病による甲状腺機能亢進症の治療により、LDL-C と HDL-C は速やかに増加し、TG は遅発性に上昇した。これらの変化には、コレステロール吸収および合成の増加、アポ B 産生の増加、PCSK9 上昇に伴う LDL 受容体発現低下、HDL-C 代謝関連酵素活性の低下、さらにはカイロミクロンレムナントの取り込み低下など、甲状腺ホルモンが脂質代謝に及ぼす多面的作用が関与すると考えられる。本知見は甲状腺疾患治療後の脂質管理や心血管リスク管理に重要な示唆を与える。