

ヨード摂取と妊婦及びその出生児の甲状腺機能に関する臨床的研究

1. 尿中、母乳中ヨウ素濃度と新生児甲状腺機能との関連
2. 乳児用調製粉乳および特殊ミルクのヨウ素含有量

主任研究者 布施養善 (国立成育医療研究センター研究所成育政策科学研究部)

共同研究者 伊藤善也 (日本赤十字北海道看護大学臨床医学領域)

小川博康、藤田正樹

(医療法人小川クリニック)

布施養慈 (仲町台レディースクリニック)

浦川由美子、山口真由

(鎌倉女子大学家政学部管理栄養学科)

塚田 信 (女子栄養大学)

守川俊英 (日立化成株式会社メディカル事業ユニット)

若林健二、児玉浩子

(帝京平成大学健康科学研究科)

山上祐次 (神奈川県予防医学協会)

安達昌功 (神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科)

平原史樹 (横浜市立大学大学院医学研究科生殖生育病態医学)

1. 尿中、母乳中ヨウ素濃度と新生児甲状腺機能との関連

研究の背景

ヨウ素は甲状腺ホルモンの構成成分であり、その合成に必須の微量元素、微量栄養素である。また甲状腺ホルモンは胎児の中樞神経系の発達に必須であり、胎児期初期は母体から移行する甲状腺ホルモンに依存し、その後は胎盤を介して母体から移行するヨウ素を利用して胎児甲状腺で合成される甲状腺ホルモンを利用している。妊娠中のヨウ素欠乏は、特にヨウ素欠乏地域においては新生児の重篤な精神発達障害をもたらす一方、周産期の母体のヨウ素過剰摂取により、新生児の一過性甲状腺機能障害がおこることが報告されている¹⁾。出生後は新生児、乳児のヨウ素摂取源は母乳および人工乳に完全に依存する。周産期の母体のヨウ素栄養状態の変化と、それが早期新生児期の甲状腺機能にどのように影響するかについては未だ十分に解明されていない。

我々は(公財)成長科学協会研究助成によって、妊産婦において妊娠から産褥に至る期間の尿中ヨウ素濃度(Urinary iodine concentration, UIC)、血中甲状腺ホルモン・甲状腺刺激ホルモン(Thyroid stimulating hormone, TSH)濃度、新生児の血清TSH・遊離サイロキシン(Free thyroxine, FT₄)濃度、尿中ヨウ素濃度を測定し、それらの変化と関連について報告した^{2,3)}。前年度の研究⁴⁾で特に分娩周辺期において、母体のヨウ素代謝が劇的に変化することが観察された。すなわちヨウ素排泄量が分娩直後に一過性に増加し産褥期には非妊時のレベル以下に低下し、これは従来の報告⁵⁾と異なっていた。さらに分娩時の経皮的なヨウ素系消毒剤の使用により、母体、新生

児とともに尿中ヨウ素排泄量が一過性に増加することも見られた。この母体のヨウ素代謝の変化の機序は明らかではないが、分娩後の腎機能の変化によるヨウ素排泄量の増加、ヨウ素の貯蔵臓器としての胎盤がなくなること、さらに乳腺へのヨウ素の分泌などが複雑に関与していることが推測された⁵⁾。

研究の目的

1. 分娩直後の母体、新生児のヨウ素代謝の変化と要因、新生児甲状腺機能との関連について明らかにすること。
2. 日本人の母乳中ヨウ素濃度 (breast milk iodine concentration, BMIC) の最近のデータを示すこと。
3. 市販されている乳児用調製粉乳および特殊ミルク (特殊調合した調製粉乳) のヨウ素含有量を測定し、新生児、乳児のヨウ素栄養状態との関連を考察すること。

対象と方法

対象

1. 2013年10～12月の間に神奈川県横浜市戸塚区の小川クリニックにおいて、分娩のために入院した甲状腺疾患の既往歴、現病歴のない健康な妊産婦に対して研究の目的、詳細を説明し、書面により同意を得た。
2. 母乳中ヨウ素濃度値の比較のために東京都板橋区の帝京大学医学部附属病院において分娩した授乳婦50名より提供され、冷凍保存されていた母乳検体を用いてヨウ素濃度を測定した。分娩の時期は2009～2013年で中央値は2011年である。授乳婦の年齢は25～40歳、平均(標準偏差)は31.7(4.2)歳である。既往妊娠分娩歴は初産婦8名、経産婦7名、不明35名である。分娩様式は12例が経膈自然分娩、1例が帝王切開、37例が不明である。ヨウ素系消毒剤の使用の有無については不明である。母乳の採取時期は分娩日を0日として分娩後2～421日で、2～14日未満が20例、14日以後が30例である。その平均(標準偏差)は2～14日までが4(2.1)日、中央値は4日、14日以降は採取時期の判明している21例については116(136.5)日、中央値は40日である。

方法

1. 小川クリニックにて出産した授乳婦においては分娩から退院までに1回(1日のうち午後から夜にかけて)、授乳時に母乳を搾乳により約5ml採取した。さらに退院当日の早朝尿を約5ml採取した。尿は尿試験紙を使用していない尿であり、母乳とともに-40℃で凍結保存した。入院中に分娩までの過去1か月間の食事内容について我々が開発したヨウ素に特化した食物摂取頻度調査法(Food frequency questionnaire, FFQ)⁶⁾の用紙に記入を求めた。新生児は日齢4(出生日を0とする)に先天性代謝異常症スクリーニングのために足底より濾紙に採血した。
2. ヨウ素系消毒薬の使用

小川クリニック内ではすべての部署において、消毒薬はベンザルコニウム塩化物(0.025%ジアミトールなど)を用い、ヨウ素系消毒薬は日常的には用いていない。しかし帝王切開時のみ手術野の

消毒のために、10% イソジン液 (1ml にポピドンヨード、povidone-iodine、100mg、有効ヨウ素 10mg を含む) の 100ml (ヨウ素として 1 g) を妊婦の腹部皮膚に塗布している。

3. 測定法

1) 新生児血液 TSH と FT₄ は (公財) 神奈川県予防医学協会において、乳汁のヨウ素濃度と尿中ヨウ素、クレアチニン濃度は日立化成株式会社メディカル事業ユニット特殊分析検査センターにおいて測定した。

2) 生体試料のヨウ素濃度の測定は Sandell-Kolthoff 反応を利用した比色定量法の変法である APDA (Ammonium persulfate digestion on microplate) 法⁷⁾を用いた。この方法の測定感度は 25 μ g/L であり、尿についての測定内および測定間誤差はそれぞれ 1.8 ~ 6.3%、1.5 ~ 6.9% である。尿中ヨウ素濃度は “ μ g/L” とクレアチニン 1 g あたりに換算して “ μ g/gCr” とあらわした (UI/Cr)。尿中クレアチニン濃度は酵素法によって測定した。

3) 乳汁中ヨウ素の測定

乳汁検体は前処理として分画分子量 5 万で遠心分離し、下層の清澄な部分を測定検体とした。また母乳原液及び 2 倍希釈で測定すると酸化不十分でヨウ素濃度の測定値が高くなるため 3 倍希釈で測定し、 μ g/L であらわした。3 倍希釈の測定値が測定下限値 25 μ g/L 未満だったものは、ヨウ素濃度を 75 μ g/L 未満とし、3 倍希釈の測定値が測定上限値 500 μ g/L を超えたものは、更に 10 倍希釈して 30 倍希釈で再測定した。

4) 新生児の血液 TSH と FT₄ は酵素免疫測定法 (Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) を用いた測定キットを使用した。TSH 測定は「クレチン TSH ELISA II ‘栄研’」(栄研科学株式会社、東京) により、測定範囲は 0.5 (\pm 0.1) ~ 80 (\pm 16) μ IU/mL である。FT₄ 測定は「エンザプレート N-FT₄」(バイエルメディカル株式会社、東京) により、測定範囲は 0.20 ~ 10.0ng/dL である。測定内および測定間誤差はそれぞれ 10% 前後である。クレチン症マスキングのカットオフ値は TSH 15.0 μ IU/mL 以上あるいは FT₄ 0.70ng/dL 未満が再採血依頼である。

4. 統計処理

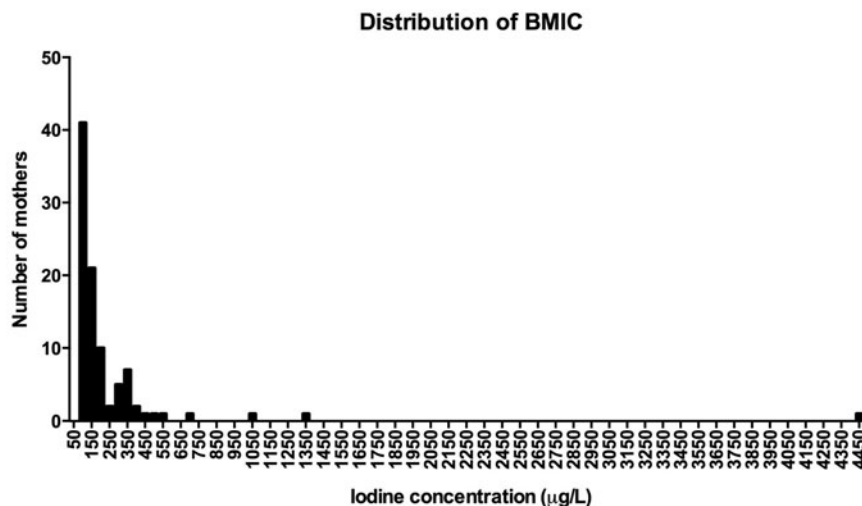
ヨウ素濃度が測定感度 (25 μ g/L) 以下の検体は 25 μ g/L として計算した。尿中ヨウ素濃度値は正規分布しないことが知られているので、測定値は対数変換し統計処理をおこなった。症例群間の平均値、中央値は One-way analysis of variance によって有意差を検定した (Tukey's Multiple Comparison Test)。2 群の中央値の検定は Mann Whitney test、平均値の検定は Unpaired t test を用いた。P<0.05 以下を有意差ありとした。

結果

1. 小川クリニックの対象症例は授乳婦 103 例とその新生児 102 例である。年齢は 18 ~ 43 歳平均 (標準偏差) は 31.7 (5.1) 歳、初産婦 46 例、経産婦 57 例である。32 例が帝王切開によって出産した。母乳採取時期は分娩後 2 ~ 8 日で、平均 (標準偏差) は 4.3 (1.3) 日である。

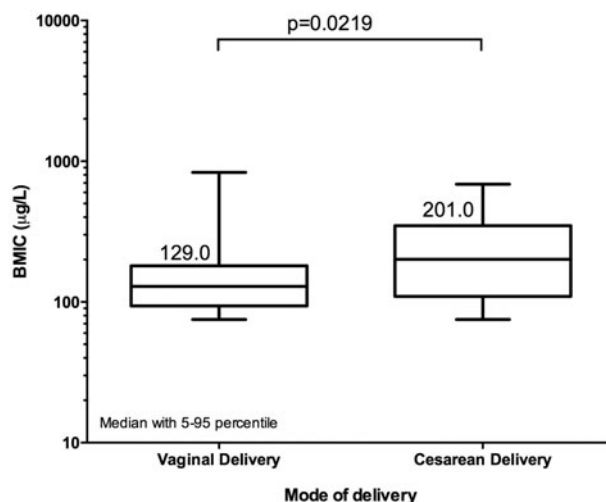
2. 母乳中ヨウ素濃度

95例において母乳中ヨウ素濃度を測定した。ヨウ素濃度は変動が大きく、75~4470 $\mu\text{g/L}$ であり、対数変換しても正規分布しない。測定感度 (75 $\mu\text{g/L}$) 以下が10例 (10.4%)、1000 $\mu\text{g/L}$ を超える例は3例で、それぞれ1040、1350、4470 $\mu\text{g/L}$ であった。中央値は138.0 $\mu\text{g/L}$ 、幾何平均値は163.5 $\mu\text{g/L}$ (95%信頼域は141.4と189.1 $\mu\text{g/L}$) である。10%と90%パーセンタイルはそれぞれ75.0 $\mu\text{g/L}$ と369.6 $\mu\text{g/L}$ である。



3. ヨウ素系消毒剤の母乳中ヨウ素濃度への影響

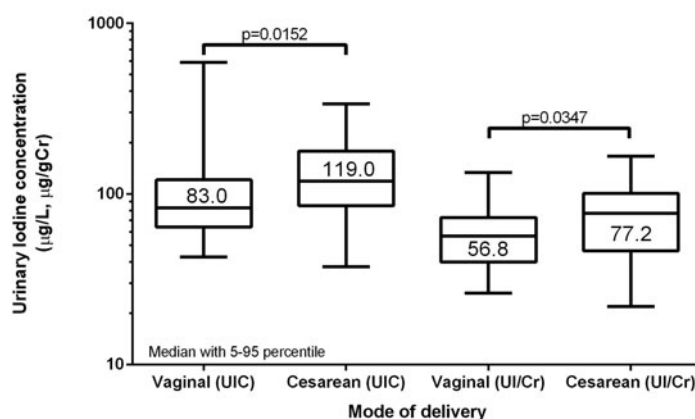
帝王切開 (1gのヨウ素を含む消毒剤で皮膚消毒をおこなう) で出産した29例の母乳ヨウ素濃度の中央値は201.1 $\mu\text{g/L}$ であり、経膈分娩の66例の中央値129.0 $\mu\text{g/L}$ より統計学的に有意に ($p=0.0219$) 高値であった。



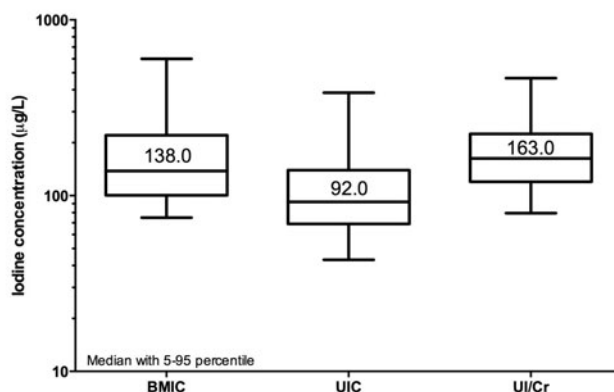
4. 尿中ヨウ素濃度

100例において尿中ヨウ素濃度を測定した。採取時期は分娩後2～8日で、平均（標準偏差）は4.8（1.4）日である。尿中ヨウ素濃度は変動が大きく、27～3720 $\mu\text{g/L}$ （42～7880 $\mu\text{g/gCr}$ ）であり、正規分布をしない。中央値は90.5 $\mu\text{g/L}$ （163.0 $\mu\text{g/L}$ ）、幾何平均値は104.8 $\mu\text{g/L}$ （95%信頼域は90.3と121.7 $\mu\text{g/L}$ ）、176.3 $\mu\text{g/gCr}$ （95%信頼域は153.1と203.0 $\mu\text{g/gCr}$ ）である。

帝王切開で出産した29例の尿中ヨウ素濃度の中央値は119.0 $\mu\text{g/L}$ と経膈分娩の71例の中央値83.0 $\mu\text{g/L}$ より高値であり、統計学的有意差を認めた（ $p=0.0152$ ）。

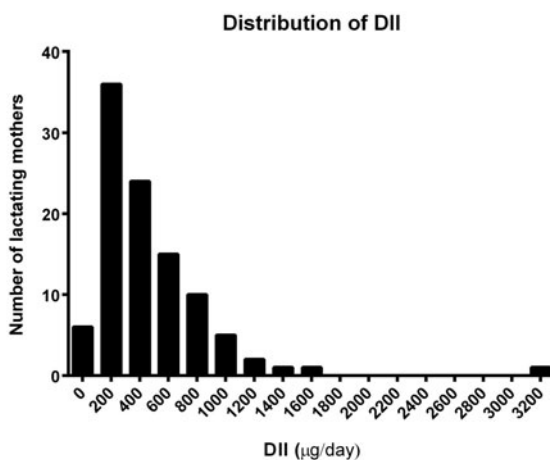


母乳と尿検体の両者においてヨウ素濃度を測定した93例の中央値を以下に示す。それぞれの中央値は相互に統計学的に有意の差が認められた。



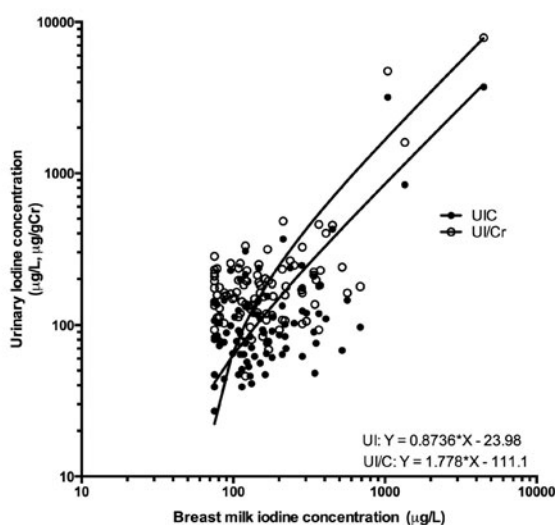
5. FFQによる1日ヨウ素摂取量

101例においてFFQによって1日ヨウ素摂取量を算出した。摂取量は変動が大きく、44.3～3157 $\mu\text{g/day}$ であり、正規分布をしない。中央値は363.2 $\mu\text{g/day}$ 、幾何平均値は349.4 $\mu\text{g/day}$ 、95%信頼域は299.5と407.6 $\mu\text{g/day}$ である。



6. 母乳中ヨウ素濃度と尿中ヨウ素濃度との関連

母乳ヨウ素濃度が $1000 \mu\text{g/L}$ を超える 3 例 ($1040, 1350, 4470 \mu\text{g/L}$) の尿中ヨウ素濃度は、各々 $3180, 840, 3720 \mu\text{g/L}$ と高値であった。母乳中ヨウ素濃度は、尿中ヨウ素濃度およびクレアチニン補正ヨウ素濃度と正の相関を示した。



7. 母乳中ヨウ素濃度と FFQ による 1 日ヨウ素摂取量との関連

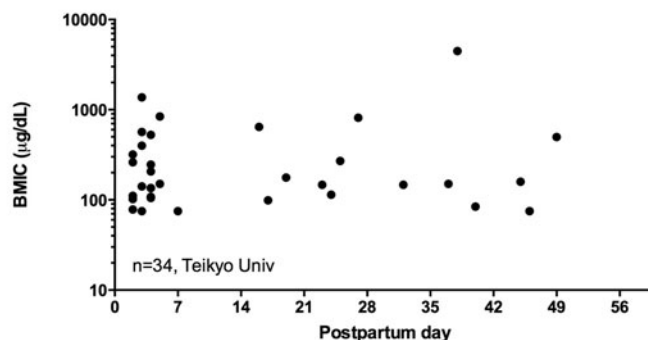
母乳中ヨウ素濃度と FFQ による 1 日ヨウ素摂取量との間には有意な相関は認められなかった。

8. 新生児の甲状腺機能と授乳婦の母乳、尿中ヨウ素濃度、ヨウ素摂取量との関連

クレチン症マススクリーニングにおいて再検査となった新生児はなかった。日齢 4 の血清 TSH 濃度の平均 (標準偏差) は $2.74 (1.6) \mu\text{IU/mL}$ 、血清 FT_4 濃度の平均 (標準偏差) は $2.07 (0.38) \text{ng/dL}$ であった。母体の尿中ヨウ素値、クレアチニン補正ヨウ素値、FFQ による 1 日ヨウ素摂取量はいずれも新生児血清 TSH 値あるいは血清 FT_4 値のいずれとも有意な相関は認められなかった。

結果 2

帝京大学医学部附属病院において、分娩した授乳婦の母乳検体中のヨウ素濃度は75～4470 $\mu\text{g/L}$ で変動が大きい。産後13日までの母乳（20例）と産後14日以後の母乳（30例）のヨウ素濃度は、中央値（幾何平均値）がそれぞれ145.5 (201.8) $\mu\text{g/L}$ と165.0 (215.6) $\mu\text{g/L}$ で、中央値には統計学的有意差は認めない。産後2～49日までの母乳中ヨウ素濃度の変化には一定の傾向は認められない。



考案

新生児、乳児期の栄養素の摂取基準は母乳汁中に含まれる栄養素の量と哺乳量から算定されている。2014年3月に公表された厚生労働省による日本人の栄養摂取基準2015⁸⁾においては、ヨウ素の目安量は0～5か月児が100 $\mu\text{g/日}$ 、6～11か月児が130 $\mu\text{g/日}$ 、耐用上限量は250 $\mu\text{g/日}$ と定められており、旧版（2005）と同じ数値であるが算定根拠は旧版⁹⁻¹¹⁾とやや異なる。過去の報告から日本人の母乳中ヨウ素濃度の代表値を189 $\mu\text{g/L}$ ⁹⁻¹⁰⁾とし、この値と0～5か月児の基準哺乳量（0.78 L/日）¹²⁻¹³⁾の積は147 $\mu\text{g/日}$ となるが、アメリカ・カナダの食事摂取基準における0～6か月児の目安量（110 $\mu\text{g/日}$ ）¹⁴⁾を大きく上回っており、日本の乳児の目安量には高過ぎると判断した。そこで日本の0～5か月児の目安量は、アメリカ・カナダの食事摂取基準における0～6か月児の目安量と日本とアメリカの乳児の体格差を考慮して100 $\mu\text{g/日}$ とした⁸⁾。6～11か月児では、母乳に加えて離乳食からのヨウ素摂取が加わるが、離乳食からのヨウ素摂取量については明らかではないので、0～5か月児の目安量を体重比の0.75乗で外挿し、男女の値の平均値をそれぞれの月齢層の目安量としている。耐用上限量も旧版の根拠¹¹⁾ではなく、ヨウ素摂取量の多い韓国の早期産児についての研究結果¹⁵⁾を用いている。

日本人の母乳中ヨウ素濃度値について、症例数、対象地域、試料収集時期など、統計学的に日本人の代表値と評価できる研究は著者の知る限りにおいて報告されていない。今回の結果から横浜市と東京都の授乳婦では、分娩後2週間以内の母乳中ヨウ素濃度の中央値はほぼ同じであるので、両者の検体（合計115例）を合わせて計算すると、分娩後4日のヨウ素濃度値の中央値（幾何平均値）は141.0 (169.6) $\mu\text{g/L}$ となる。この値は従来の報告⁹⁻¹¹⁾よりやや低い値である。上記の算定方法で目安量を計算すると、109.9 $\mu\text{g/日}$ となり、アメリカ・カナダの食事摂取基準と同じである。今回の研究では調査は1地域のみであり、さらに産後2週間以内のものであるが、0か月児については上記

のヨウ素の摂取基準値（目安量）はおおむね妥当であると考えられる。

母乳中のヨウ素濃度に影響する因子は多く、主なものは環境（居住地域のヨウ素栄養状態、Salt iodization program の有無など）、母体の因子（年齢、妊娠期間、産後日数、哺乳の時期、日内変動、日間変動など）などがあり、さらに摂取食品中のヨウ素含有量が最も大きく影響する¹⁶⁻¹⁸⁾。体内に摂取されたヨウ素は90%以上が尿中に、授乳期は乳汁中にも分泌される。食事から摂取したヨウ素の母乳への分泌の動態についてボストンのLeungら¹⁹⁾は、16例の授乳婦に600 μ gのKI（456 μ gのヨウ素）を経口投与し、1時間毎に8時間まで母乳中ヨウ素濃度を測定した。母乳中ヨウ素濃度の中央値は投与前45.5 μ g、投与後6時間で最高値354 μ gとなることを報告している。

ヨウ素充足地域においては尿中ヨウ素濃度と母乳中ヨウ素濃度が正の相関をすることが知られており¹⁸⁾、今回の研究においても確かめられた。ヨウ素を含む消毒剤の使用による影響については、我々が2010～2011年に同じ小川クリニックにおいておこなった前回の研究では母児の尿中ヨウ素濃度が一過性に増加したが、尿中だけでなく母乳中のヨウ素濃度も増加することが確かめられた。

母乳中ヨウ素濃度は初乳で高く、以後漸減すると報告されているが¹⁸⁾、今回の帝京大学医学部附属病院の症例では差を認めなかった。この理由は明らかではないが、2週以後の症例数が少ないことも関連していると考えられる。

今回（2013年）の結果で注目すべき点は、産後4日の授乳婦の尿中ヨウ素濃度中央値が90.5 μ g/L（ヨウ素負荷のない例では83.0 μ g/L）と著しく低いことである。WHO基準では、授乳婦においては尿中ヨウ素濃度の中央値が100 μ g/L未満はヨウ素不足と分類される¹⁸⁾。前回の研究では産後2日にヨウ素負荷のない授乳婦108例の尿中ヨウ素濃度を測定した時の中央値は222 μ g/Lであるが、FFQによるヨウ素摂取量は348.1 μ g/dayで今回の結果の363.2 μ g/dayと同じである。この尿中ヨウ素濃度の減少理由として、授乳婦に入院中に提供される食事に含まれるヨウ素量が少なくなった可能性が考えられるが詳細は不明である。また分娩前後の尿中ヨウ素濃度は急激に大きな変動を示すことが知られており、前回の研究では分娩直前（151 μ g/L）から産後2日（222 μ g/L）にかけて増加し、産後30日（105 μ g/L）には減少した。今回の研究で測定したのは産後4日の尿中ヨウ素値であり、排泄量が減少していく過程である可能性も推測されるが、今後の研究が必要である。

母乳中にヨウ素が存在することは19世紀半ばから知られていた。1920年代からスイス、ドイツ、ニュージーランドから報告が始まったが、多くは調査試料数が少なく、また採取時期が一定しない、測定方法がさまざまなこと、調査地域のヨウ素栄養状態などの問題があり、標準範囲を定めることは困難であった。2000年代初めの総説¹⁶⁻¹⁷⁾では、母乳中ヨウ素濃度の平均値は9～1267 μ g/L、あるいは中央値が5.4～2170 μ g/Lと報告されている。最近の総説¹⁸⁾では1980年代半ば以降（1984～2007年）で検体数が40以上の試料（41～710試料）を用いた研究は14件あり、世界20地域について報告されている。これらの地域には地方性甲状腺腫のみられる地域、ヨウ素欠乏地域、ヨウ素補充プログラムのある地域などが含まれている。母乳ヨウ素濃度の中央値は12～155 μ g/Lである。ヨウ素欠乏のないと考えられている主な国、都市の母乳ヨウ素濃度の中央値はパリ：82 μ g/L、ブラッセル：95 μ g/L、ストックホルム：93 μ g/L、エスキルストゥーナ（スウェーデン）：92 μ g/L、マドリッド：77 μ g/L、ボストン：155 μ g/L、ウエリントン：126 μ g/L、テヘラン：148 μ g/L、中

国：146 $\mu\text{g/L}$ である。

母乳中ヨウ素についての近年の研究報告には次のようなものがある。Mulrine ら²⁰⁾は、2004～2005年にニュージーランドで産後6か月(24週)までの母乳中ヨウ素濃度の変化を109例の授乳婦において観察した。ヨウ素を補充しない例では、24週間の尿中ヨウ素濃度の中央値は41～50 $\mu\text{g/L}$ とヨウ素欠乏であった。母乳中ヨウ素濃度の幾何平均値は25～43 $\mu\text{g/L}$ で24週間の間に40%減少した。Andersen ら²¹⁾は2012年にデンマークで、127例の授乳婦の産後31日(中央値)において、妊娠中にヨウ素補充をおこなった群(補充群)とおこなわなかった群(非補充群)において尿中、母乳中ヨウ素濃度を測定し比較した。母乳中ヨウ素濃度の中央値は、補充群が112 $\mu\text{g/L}$ 、非補充群が72 $\mu\text{g/L}$ 、尿中ヨウ素濃度の中央値は全体では72 $\mu\text{g/L}$ 、補充群は83 $\mu\text{g/L}$ 、非補充群は65 $\mu\text{g/L}$ であり、ヨウ素欠乏と評価された。デンマークの妊婦の24時間尿中クレアチニン濃度の平均値から算出した尿中ヨウ素量と、1日母乳量から算出した母乳中ヨウ素量とは良好な正の相関($r = 0.48, p < 0.001$)を示し、ヨウ素補充の効果を評価する有効な方法であると結論している。ヨウ素充足地域からの報告については、de Lima ら²²⁾はブラジルで33例の0～6か月(中央値90日)の乳児の尿中ヨウ素とその母親の母乳中ヨウ素濃度を測定した。ヨウ素濃度の中央値は、乳児の尿中は293 $\mu\text{g/L}$ 、母乳中は206 $\mu\text{g/L}$ であった。米国ボストンでLeung ら²³⁾は初乳中のヨウ素濃度を測定し(61試料)、21.3～304.2 $\mu\text{g/L}$ 、中央値は51.4 $\mu\text{mol/L}$ であった。韓国ではヨウ素摂取量が他国より多いことが知られているが、1990年代末にMoon ら²⁴⁾は、50例の授乳婦において産後2～5日に母乳中ヨウ素濃度を測定し、平均値は初乳では2170 $\mu\text{g/L}$ 、成乳では892 $\mu\text{g/L}$ であった。Chung ら¹⁵⁾は2007～2008年、ソウルにおいて平均在胎30.1週の早期産児69例を対象に甲状腺機能、尿中ヨウ素濃度、母乳中ヨウ素濃度を測定した。母乳中ヨウ素濃度の中央値は2529 $\mu\text{g/L}$ (生後1週目)、1153 $\mu\text{g/L}$ (3週目)、822 $\mu\text{g/L}$ (6週目)と著しく高く、児のsubclinical hypothyroidismの頻度が高かった。このように母乳中ヨウ素濃度は、居住地域のヨウ素栄養状態と個人のヨウ素量摂取量と密接な関連があり、共通の標準範囲を定めることができない。

日本での母乳中ヨウ素についての報告は非常に少なく、著者の調べたかぎりでは1968年のChiba らの報告²⁵⁾が最も古いものと考えられる。その後は1980年代初めのいくつかの報告のみである。Chiba らは平均(標準偏差)27.1(3.2)歳の授乳婦50例において、産後3～42日(中央値10日)に母乳および摂取食品中のヨウ素濃度を比色法によって測定し、乳汁中へのヨウ素の分泌率を調べた。また6例において7日間連続で同様に測定した。乳汁中ヨウ素濃度は33.4～149.0 $\mu\text{g/L}$ 、平均値(標準偏差)は81.9(27) $\mu\text{g/L}$ 、中央値は83.0 $\mu\text{g/L}$ であった。一日の乳汁分泌量の算出方法は記載されていないが、乳汁中ヨウ素濃度と乳汁分泌量から計算した1日ヨウ素分泌量は182～968 μg 、食品からのヨウ素摂取量は0.35～21mg(中央値0.79mg)、乳汁中への分泌率は0.1～16.6%(中央値5.9%)であった。しかし1日ヨウ素摂取量が10mg以下の例ではヨウ素分泌率は平均7.1%であるのに対し、10%以上の例では平均0.38%と低下していた。この理由は不明であり、その後もこの所見を追試する研究は報告されていない。多田ら²⁶⁾は東京都立筑地産院および東京警察病院において出産した、産後2日目～7か月までの授乳婦の母乳中ヨウ素濃度をオートアナライザー(Technicon)を用いて測定した。ヨウ素濃度は30～8250 $\mu\text{g/L}$ と変動が大きく、分娩後の経過中

に一定の傾向を認めなかった。分娩後の各時期（10の時点）のヨウ素濃度の平均値は約220～2000 $\mu\text{g/L}$ （試料数は各時期4～12、合計88）であった。明治乳業研究所の山本、米久保ら²⁷⁾は、1979年7～8月と1980年1～3月に日本全国から1666検体の母乳を収集した。採取時期は9つの泌乳期、すなわち産後3日～12か月を8つに分けたのと（1220試料）、さらに13か月以上である。ヨウ素の測定はSandell-Kolthoff反応を利用したオートアナライザーを用いた。ヨウ素濃度は産後3～5日が最も高く（約1200 $\mu\text{g/L}$ ）、以後漸減した。17地域別の産後21日～2か月のヨウ素濃度（735試料）の平均値は335～1393 $\mu\text{g/L}$ であり、全国の平均値（標準偏差）は661(495.9) $\mu\text{g/L}$ であった。同様に3～4か月のヨウ素濃度（351試料）の平均値は350～2220 $\mu\text{g/L}$ であり、全国の平均値（標準偏差）は706(5954) $\mu\text{g/L}$ であった。産後21日～6か月のヨウ素濃度（1220試料）の全国の平均値は668 $\mu\text{g/L}$ であった。Muramatsuら⁹⁾は、茨城県東海村において1977と1980年に25～37歳の9例の授乳婦から産後7～177日に合計33例の母乳試料を集め、誘導結合プラズマ質量分析法（Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, ICP-MS）によってヨウ素濃度を測定した。ヨウ素濃度は80～6960 $\mu\text{g/L}$ 、最頻値は150 $\mu\text{g/L}$ であり、採乳前の昆布の摂取と密接な関連を認めた。すなわち採乳24時間前に12～32mgのヨウ素を含む昆布を摂取した授乳婦の母乳中ヨウ素濃度は1170～6960 $\mu\text{g/L}$ であった。同じく村松、米久保ら¹⁰⁾は、冷凍保存された母乳39試料のヨウ素濃度をICP-MSによって測定した。試料を提供した授乳婦の詳細は不明である。ヨウ素濃度は77～3970 $\mu\text{g/L}$ 、中央値は160 $\mu\text{g/L}$ 、平均値は460 $\mu\text{g/L}$ であった。Nishiyama¹¹⁾らは、熊本県で22例の授乳婦において母乳中ヨウ素濃度をICP-MSによって測定し、平均（標準偏差）を144(2.5) $\mu\text{g/L}$ と報告している。これらの母乳中ヨウ素濃度についての報告は10～30年以上のものであり、測定方法も異なり、症例数も充分ではない。今後、地域差を考慮しながら一定の条件のもとで母乳を全国的に収集し、ヨウ素濃度を測定することが望ましい。

2. 乳児用調製粉乳および特殊ミルクのヨウ素含有量

日本では集団としてのヨウ素不足は存在しないと考えられている。しかし特殊な状況、例えば長期間の偏食、完全経腸栄養法をおこなった場合、特に重症心身障害者（児）において、甲状腺機能低下症がおこることが報告されている。経腸栄養剤にはヨウ素を含まない製剤も存在する。早期産児も含めた新生児、乳児においては母乳とともに乳児用調製粉乳、特殊ミルク、離乳食に含まれるヨウ素の量が重要である²⁸⁾。

乳児用調製粉乳は消費者庁が定める特別用途食品に含まれる。特別用途食品とは、乳児、幼児、妊産婦、病者などの発育、健康の保持・回復などに適するという特別の用途について表示するものであり、病者用食品、妊産婦・授乳婦用粉乳、乳児用調製粉乳及び嚥下困難者用食品がある。国内では「乳児用調製粉乳」は、明治乳業、森永乳業、ビーンスターク・スノー、和光堂、アイクレオ、雪印乳業の6社が製造し、消費者庁の許可マークがついている。各社の調製粉乳は、全授乳期を通して同一濃度（12～14%）による単一調乳方式といわれるもので、スプーン1杯の粉乳を20mlに溶かして利用するように成分が調製されている。月齢に関係なくミルクの濃さは一定で、1回に飲む量は月齢に応じて増えていく（一般社団法人日本乳業協会ホームページより）。

特殊ミルクとは栄養成分を調整した治療用ミルクと定義され、先天代謝異常症の治療のみでなく、アレルギー、電解質代謝、腎、内分泌、消化器、神経等の疾患の治療にも用いられている。特殊ミルクは医薬品目（薬価収載2品目）、登録品目（国の助成事業として無償で提供される25品目）、登録外品目（企業が無償で製造・提供する13品目）、市販品目（10品目）の4種類に分類されている²⁹⁾。

日本では乳児用調製粉乳と特殊ミルクにはヨウ素は添加されていないが、文部科学省による日本食品成分表2010³⁰⁾に調製粉乳のヨウ素濃度が41 μg/100gと掲載されているように原材料である牛乳から由来するヨウ素が含まれている。特殊ミルクのヨウ素含有量についての報告はほとんどない²⁷⁾。

目的

乳児用調製粉乳および特殊ミルクのヨウ素含有量を測定する。

方法

- 市販されている9種類の乳児用調製粉乳および35種類の特殊ミルクを対象とした。調製粉乳のうち1種類は低出生体重児用の人工乳、4種類は満9か月頃から使用するいわゆるフォローアップミルクである。特殊ミルクは登録品目が16点、登録外品目が13点、市販品目が6点である。
- ヨウ素含有量の測定は、粉乳を製造業者指定の標準調製濃度（W/V%）に Milli-Q 水をオートクレーブで滅菌したものをを用いて調乳し、そのうち約3mlを検体とした。ヨウ素濃度の測定は既述の母乳中ヨウ素濃度測定方法と同様で、測定感度は75 μg/Lである。

結果

- 乳児用調製粉乳の調乳後のヨウ素濃度は、75 μg/L 未満（9検体中3検体）から96 μg/Lである。下表には参考として、ICP-MSによって粉乳の状態でのヨウ素含有量を測定した結果から計算したヨウ素濃度を記載した。

製品名	使用法	メーカー指定標準 調製濃度 (W/V%)	調製後ヨウ素濃度 (μg/L)	調製後ヨウ素濃度 (μg/L) *
和光堂 レーベンスミルク はいはい	乳児用調製粉乳 0か月から	13%	87	15.9
森永 ドライミルク はぐくみ		13%	75 未満	32.7
雪印 ぴゅあ 1		13%	75 未満	60.6
ビーンスターク ネオミルク すこやか		13%	78	
明治 ほほえみ				66.8
ビーンスターク ネオミルク Pm	低出生体重児用 調製粉乳	16%	78	
和光堂 フォローアップミルク ぐんぐん	9か月頃から	14%	93	65.6
森永 フォローアップミルク チルミル、 エコらくパック		14%	75 未満	
雪印 たっち 2		14%	96	
ビーンスターク ネオミルク つよこ		14%	81	

* ICP-MS による測定（塚田ら）

- 特殊ミルクの調乳後のヨウ素濃度は35検体中24検体が75 μg/L 未満であり、測定感度以上の11検体では78～111 μg/Lである（別表）。

特殊ミルクのヨウ素含有量

品目	分類	主な適応症	記号	品名	備考	製造業者	メーカー指定の標準調製濃度 (W/W%)	調製後ヨウ素濃度 (μg/L)	
糖質代謝異常	ガラクトース血症	ガラクトース血症	110	ガラクトース除去フォーミュラ		明治乳業株式会社	14%	75未満	
			GSD-D	糖原病用フォーミュラ	乳たんぱく質・昼間用	明治乳業株式会社	15%	75未満	
	肝型糖原病		GSD-N	糖原病用フォーミュラ	乳たんぱく質・夜間用	明治乳業株式会社	14%	75未満	
			8007	糖原病用フォーミュラ	大豆たんぱく質・昼間用	明治乳業株式会社	13%	75未満	
	蛋白質・アミノ酸代謝異常	高アンモニア血症・シトルリン血症・アルギニンコハク酸血症・高オラルニチン血症	8009	糖原病用フォーミュラ	大豆たんぱく質・夜間用	明治乳業株式会社	11%	75未満	
			S-23	蛋白除去粉乳		曹印メグミルク株式会社	15%	105	
	有糖酸代謝異常	メチルマロン酸血症・ロイシン過敏性低血糖症・インバリン酸血症・メチルマロン酸血症・Nesidioblastosis	7925-A	高アンモニア血症・シトルリン血症用フォーミュラ		明治乳業株式会社	13%	75未満	
			S-10	イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去粉乳		曹印メグミルク株式会社	15%	84	
			S-22	イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去粉乳		曹印メグミルク株式会社	14%	96	
			8003	ロイシン除去フォーミュラ		明治乳業株式会社	13%	75未満	
電解質代謝異常	特発性高カルシウム血症		206	ビタミンD無添加・低カルシウムフォーミュラ		明治乳業株式会社	14%	75未満	
			720	低リンフォーミュラ		明治乳業株式会社	10%	75未満	
	副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症		8110	低カリウム・低リンフォーミュラ		明治乳業株式会社	14%	75未満	
			721	必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ		明治乳業株式会社	15%	75未満	
	その他(1)	種長アシル-CoA脱水素酵素欠損症・シトリン欠損症	605-MCT	MCT・アミノ酸フォーミュラ		明治乳業株式会社	14%	75未満	
			ML-3	蛋白質加水分解MCT乳		森永乳業株式会社	14%	75未満	
	その他(2)	難溶性繊維症	8103	アルギニン血症用フォーミュラ		明治乳業株式会社	14%	75未満	
			MM-2	低カリウム乳		森永乳業株式会社	14%	75未満	
	アミノ酸代謝異常	副腎皮質機能不全		801	低たんぱく・低ミネラルフォーミュラ		明治乳業株式会社	15%	75未満
				502	中たんぱく・低ナトリウムフォーミュラ		明治乳業株式会社	15%	78
心・腎疾患			303	高たんぱく・低ナトリウムフォーミュラ		明治乳業株式会社	15%	75未満	
			8806	低カリウム・中リンフォーミュラ		明治乳業株式会社	15%	75未満	
電解質代謝異常		特発性高カルシウム血症	MP-2	低蛋白質低塩乳		森永乳業株式会社	15%	90	
			MM-4	低カリウム乳		森永乳業株式会社	14%	90	
吸収障害		先天性各種腸胃腸管吸収障害	MM-5	低リン乳		森永乳業株式会社	15%	96	
			810	低脂肪フォーミュラ		明治乳業株式会社	14%	75未満	
その他		脂質吸収障害	ML-1	低脂肪乳		明治乳業株式会社	14%	111	
			603	無糖MCTフォーミュラ		明治乳業株式会社	5%	90	
糖質代謝異常	ガラクトース血症・乳糖不耐症・一過性下痢症・難治性下痢症		817-B	ケトンフォーミュラ	無乳糖食品、無乳糖調製粉末	明治乳業株式会社	15%	81	
				ノンラクト	調製粉末大豆乳、分離大豆たんぱく使用	和光堂株式会社	14%	111	
吸収障害	脂質吸収障害			ボンラクトH		明治乳業株式会社	15%	75未満	
				MCTフォーミュラ	牛乳アレルギー除去食品・無乳糖食品	ビーンスターク株式会社	15%	75未満	
その他	牛乳アレルギー→乳糖不耐症・ガラクトース血症			ペプディエント	ミルクアレルギー除去食品、乳たんぱく質消化調製粉末	森永乳業株式会社	14%	75未満	
				ニューMA-1		森永乳業株式会社	15%	75未満	
市販品	その他	ミルクアレルギー→大豆、卵等タンパク質不耐症		MA-tri		森永乳業株式会社	15%	75未満	

考案

乳児用調製粉乳に含まれるヨウ素の量は母乳より少なく、最大で母乳の約 65%で、ほとんどの製品が半分以下の可能性もある。我々は 2012 年に調製粉乳 5 製品（5 社）のヨウ素含有量を日本食品分析センターに依頼して ICP-MS によって測定した。ヨウ素含有量は 12.2 ~ 50.45 $\mu\text{g}/100\text{g}$ であり、指定濃度に調乳後の乳汁中ヨウ素濃度は 15.9 ~ 66.8 $\mu\text{g}/\text{L}$ となり、今回の調査結果とほぼ同じ傾向であった。各社によってヨウ素含有量に差が認められ、この理由は、粉乳の原料となる牛原乳中のヨウ素濃度は、飼料、飼育地域（牧草、土壌）、季節によって変化するからであろう。したがって正確にヨウ素含有量を定めるには複数のロットを試料とする必要がある。特殊ミルクについてはヨウ素含有量が少ない製品が多く存在することが明らかになった。

母乳栄養の利点についての認識が深まり、母乳哺育が一般的な常識となっているが、実際には人工栄養を必要とすることも少なくない。今回の結果から完全人工栄養（乳児用調製粉乳のみを使用する）で保育する場合のヨウ素摂取量を試算すると、月齢と使用する銘柄によって異なるが、目安量のおおよそ 10 ~ 70% となり、理論的にはヨウ素欠乏症の危険性がある。しかし我々は約 100 例の健康新生児の尿中ヨウ素濃度を測定し⁴⁾、中央値は日齢 4 では 225 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、日齢 28 では 256 $\mu\text{g}/\text{L}$ で、目安量以上のヨウ素を摂取していることが明らかであった。これらの乳児はクレチン症マスキングも陰性で、生後 1 か月の健康診断において発育、発達の異常は認められなかった。また哺乳量全体に占める人工乳の割合によって対象例を 3 群に分けて、日齢 28 の尿中ヨウ素濃度の中央値を比較すると、人工乳が 2/3 以上の児（ $n=26$ ）においても尿中ヨウ素濃度は 130.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ であり、母乳が 3/4 以上の児（ $n=56$ ）では 334.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ であった。WHO 基準では 2 歳未満の小児では 100 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以下がヨウ素不足である。ヨウ素過剰については定義がなく、学童では 300 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以上がヨウ素過剰とされている¹⁾。日齢 4 の時期は未だ哺乳量は十分でなく、ヨウ素摂取量は少ないが尿中ヨウ素排泄量は多く、おそらく体内に貯蔵されたヨウ素が排泄されている可能性がある。このことから、日本では少なくとも生後 1 ヶ月以内の新生児においては人工乳のみの保育によってヨウ素不足となる危険性は少ないものと考えられる。日本人の新生児と乳児の尿中ヨウ素値、甲状腺機能についての報告はほとんどなく、完全人工栄養がヨウ素不足を惹起し、甲状腺機能異常を示すかどうかは明らかではない。一方、周産期の母体へのヨウ素負荷が新生児、乳児の甲状腺機能異常を引き起こす可能性があることはよく知られている。上記の研究では、日齢 28 で母乳が 3/4 以上の児の尿中ヨウ素値は WHO 基準からはヨウ素過剰とも考えられ、そこに人工乳によるヨウ素がさらに負荷されることは危険であると考えられる。厚生労働省の平成 22 年乳幼児身体発育調査によると、混合栄養の比率は 1 ~ 2 月未満が 43.8% と最も高く、月齢がすすむとともに漸減し 4 ~ 5 ヶ月では 26.1% であった。人工栄養の比率も同様な変化を示し、4.6 ~ 18.1% である³⁾。理論的な根拠のみから人工栄養児はヨウ素不足であると判断し、乳児用調製粉乳にヨウ素を添加することは、人工乳が母乳の補完として 1/4 以上の乳児に与えられている実情からもヨウ素による健康被害がおこる可能性がある。ヨウ素添加の必要性については、十分な検討とともにエビデンスを得るための研究が今後必要である。

最後に今回の研究の問題点は乳汁中のヨウ素測定方法である。母乳 146 試料中 17 試料（11.6%）、

人工乳 44 試料のうち 27 試料 (61.4%) が測定感度 ($75 \mu\text{g/L}$) 以下であった。APDA 法は尿検体では測定感度は $25 \mu\text{g/L}$ であるが、乳汁には脂質、タンパク質が多く含まれ、3 倍に希釈して測定したためである。今後は測定法として高感度な ICP-MS を使用すべきであると考ええる。

新生児 TSH、 T_4 の測定データは、神奈川県医師会先天性代謝異常対策委員会 (平原史樹委員長、安達昌功副委員長) の協力のもとに提供を受けたのでここに感謝する。

参考文献

1. Zimmermann MB 2009 Iodine deficiency. *Endocr Rev* 30: 376-408.
2. Fuse Y, Ohashi T, Yamaguchi S, Yamaguchi M, Shishiba Y, Irie M 2011 Iodine status of pregnant and postpartum Japanese women: Effect of iodine intake on maternal and neonatal thyroid function in an iodine-sufficient area. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3846-3854.
3. Fuse Y, Shishiba Y, Irie M 2013 Gestational changes of thyroid function and urinary iodine in thyroid antibody-negative Japanese women. *Endocr J* 60:1095-1106.
4. 布施養善, 小川博康, 藤田正樹, 布施養慈, 荒田尚子, 原田正平. 2012 ヨード摂取と妊婦及びその出生児の甲状腺機能に関する臨床的研究 - 分娩周辺期のヨウ素代謝の母子間相関について. *成長科学協会平成 23 年度研究報告書*
5. Smyth PPA, Smith DF, Sheehan S, Higgins M, Burns R, O' Herlihy C 2007 Short-term changes in maternal and neonatal urinary iodine excretion. *Thyroid* 17: 219-222.
6. 布施養善, 田中卓雄, 小川博康, 藤田正樹, 布施養慈, 紫芝良昌, 入江實. 2012 ヨウ素に特化した食物摂取頻度調査表による日本人のヨウ素摂取源と摂取量についての研究. *日臨栄学誌* 34:18-28.
7. Ohashi T, Yamaki M, Pandav CS, Karmarkar MG, Irie M 2000 Simple microplate method for determination of urinary iodine. *Clin Chem* 46: 529-536.
8. 日本人の食事摂取基準 2015 年版. 2014 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/sessyu-kijun.html> (2014 年 5 月アクセス)
9. Muramatsu Y, Sumiya M, Ohmomo Y 1983 Stable iodine contents in human milk related to dietary algae consumption. *Hoken Butsuri* 18: 113-117.
10. 村松康行, 湯川雅枝, 西牟田守. 2003 母乳中のヨウ素および臭素濃度. 厚生労働科学研究費補助金平成 14 年度総括・分担研究報告書「日本人の無機質必要量に関する基礎的研究」pp. 16-21.
11. Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, et al. 2004 Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid* 14: 1077-1083.
12. 鈴木久美子, 佐々木晶子, 新澤佳代, 戸谷誠之. 2004 離乳前乳児の哺乳量に関する研究. *栄養誌* 62:369-72.

13. 廣瀬潤子, 遠藤美佳, 柴田克己, 長尾早枝子, 水島香苗, 成田宏史. 2008 日本人母乳栄養児 (0~5カ月) の哺乳量. *日母乳哺育学誌* 2:23-28.
14. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. 2001 Iodine. In : Institute of Medicine, ed. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academies Press, Washington D. C. pp.258-89.
15. Chung HR, Shin CH, Yang SW, Choi CW, Kim BI 2009 Subclinical hypothyroidism in Korean preterm infants associated with high levels of iodine in breast milk. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4444-4447.
16. Semba RD, Delange F 2001 Iodine in human milk: Perspectives for infant. *Nutr Rev* 59: 269-268.
17. Dorea JG 2002 Iodine nutrition and breast feeding. *J Trace Elem Med Biol* 16:207-220.
18. Azizi F, Smyth P 2009 Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition. *Clin Endocrinol* 70:803-809.
19. Leung AM, Braverman LE, He X, Heeren T, Pearce EN 2012 Breastmilk iodine concentrations following acute dietary iodine intake. *Thyroid* 22:1176-1180.
20. Mulrine HM, Skeaff SA, Ferguson EL, Gray AR, Valeix P 2010 Breast-milk iodine concentration declines over the first 6 mo postpartum in iodine-deficient women. *Am J Clin Nutr* 92:849-856.
21. Andersen SL, Møller M, Laurberg P 2014 Iodine concentrations in milk and in urine during breastfeeding are differently affected by maternal fluid intake. *Thyroid* 24:764-772.
22. de Lima, Junior FB, Navarro AM 2013 Excess ioduria in infants and its relation to the iodine in maternal milk. *J Trace Elem Med Biol* 27:221-225.
23. Leung AM, Pearce EN, Hamilton T, He X, Pino S, Merewood A, Braverman LE 2009 Colostrum iodine and perchlorate concentrations in Boston-area women: A cross-sectional study. *Clin Endocrinol* 70:326-330.
24. Soojae Moon S, Kim J 1999 Iodine content of human milk and dietary iodine intake of Korean lactating mothers *Int J Food Sci Nutr* 50:165-171.
25. Chiba M, Ichikawa R 1968 Secretion rate of dietary iodine into human milk. *J Radioat Res* 9:12-18.
26. 多田裕, 藤野紀子, 財満耕二, 西原潔子, 小林登. 1980 母乳中の微量元素 (亜鉛, 銅, マンガン, 沃素). *周産期医* 10:613-617.
27. 山本良郎, 米久保明得, 飯田耕司, 高橋断, 土屋文安. 1981 日本人の母乳組成に関する研究 (第1報). *小児保健研* 40:468-475.
28. 児玉浩子, 清水俊明, 瀧谷公隆, 玉井浩, 高柳正樹, 位田忍, 井ノ口美香子, 南里清一郎, 永田智, 大関武彦, 遠藤文夫. 日本小児科学会栄養委員会 2012 特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のピットホール. *日児誌* 116:637-654.

29. 大浦敏博. 2013 特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン～先天代謝異常症から内分泌、腎、消化器、神経疾患まで～. 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金「先天代謝異常症等の治療のために特殊調合した調製粉乳（特殊ミルク）の効果的な使用に関する研究. 社会福祉法人恩賜財団母子愛育会ホームページ <http://www.boshiaiikukai.jp/milk04.html> (2014 年 5 月アクセス)
30. 文部科学省科学技術学術審議会資源調査分科会 2010. *日本食品標準成分表 2010*. 全国官報販売協同組合. 東京.
31. 厚生労働省 2011 平成 22 年乳幼児身体発育調査報告書. 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001t3so-att/2r9852000001t7dg.pdf> (2014 年 5 月アクセス)