

油性ヨウ素含有造影剤による子宮卵管造影検査後のヨウ素代謝と
甲状腺機能へ与える影響に関する前向き研究

分担者 荒田尚子 原田正平

研究要旨

油性ヨウ素含有造影剤による子宮卵管造影（HSG）が、成人女性のヨウ素代謝、甲状腺機能に与える影響について検討した。甲状腺疾患の既往のない20名では、HSG後に甲状腺機能低下症傾向を示し、高濃度ヨウ素曝露が24週以上継続することが示された。血清遊離ヨウ素増加に伴い、サイログロブリン値が増加し、4週から8週時にFT3はわずかに低下、TSH値は4～24週後に高値となり、FT4を維持した。さらに1年後に追跡できた11例において、1年後には高濃度ヨウ素環境は改善され、甲状腺機能も元のレベルに回復することが示された。甲状腺疾患の既往の有無にかかわらず、成人女性において、油性ヨウ素含有造影剤によるHSGの後最低半年間はヨウ素過剰に伴う、潜在性甲状腺機能低下症発症の恐れがあり、検査後数カ月は甲状腺機能に留意し、食事からのヨウ素摂取を制限するなどの対策が必要と考えられた。

研究分担者

荒田尚子（独立法人国立成育医療研究センター母性医療診療部代謝内分泌内科・同センター内
妊娠と薬情報センター）

原田正平（独立法人国立成育医療研究センター研究所成育医療政策科学研究室）

研究協力者

原田正平（独立法人国立成育医療研究センター研究所成育医療政策科学研究室）

齊藤秀和（独立法人国立成育医療研究センター母性医療診療部不妊診療科）

齊藤隆和（独立法人国立成育医療研究センター母性医療診療部不妊診療科）

入江聖子（独立法人国立成育医療研究センター内妊娠と薬情報センター）

村島温子（独立法人国立成育医療研究センター母性医療診療部・
同センター内妊娠と薬情報センター）

布施養善（独立法人国立成育医療研究センター研究所共同研究員、サヴァイクリニック）

大橋俊則（日立化成工業株式会社ライフサイエンス部門）

A. 研究背景

近年、生殖補助医療により誕生した新生児数は増加を示し、妊娠前の子宮卵管造影（Hysterosalpingography（HSG））検査時の油性造影剤投与がヨウ素過剰による母児の甲状腺機能異常の原因になることがある。不妊症の検査としてHSG検査はほぼ必須であるが、妊娠率の改善を期待されて油性造影剤（リピオドール®）を選択されることが多い（1）。リピオドール®は1 mlあた

り480mgのヨウ素を含み、約5～10ccすなわちヨウ素2.4gから4.8gが一度の検査で使用されるが、油性造影剤であるためにその一部が骨盤内に長期にとどまり、検査後約2年たっても血清非ホルモンヨウ素が高値を示すといわれている(2)。いっぽう、妊娠初期の母体の甲状腺機能低下は妊娠の転帰に悪影響を及ぼし、児の精神運動発達にも影響を及ぼす可能性がいわれている(3, 4)。さらに妊婦のヨウ素過剰状態は胎児や新生児の甲状腺機能低下を引き起こす報告もあり(5, 6)、HSG後の妊娠が児の精神運動発達に多大な影響をもたらす可能性を示しており、重要な問題と考えられる。今回は、HSG後の体内残留ヨウ素の甲状腺機能への影響について明らかにした。

B. 研究方法

1. 対象

国立成育医療センター不妊外来を受診した甲状腺疾患の既往のない女性のうち、HSGを施行予定の26名を対象とした。髄腔造影や半年以内の胆嚢造影検査後の症例、かつて両側卵管閉塞を指摘されたことのある症例は対象から除外した。

2. 方法

HSG試行前に血中FT3、FT4、TSH、サイログロブリン(Tg)、抗Tg抗体、抗TPO抗体を測定した。

ヨウ素含有食品およびヨウ素含有薬剤の摂取状況、子宮卵管造影検査の既往、甲状腺疾患家族歴について聞き取り調査を造影検査前に行い、油性造影剤(ヨウ素含有量4,800mg/10ml)を使用しHSGを施行した。

まず、4例においてHSG前、1、2、4、8、12w後の尿中ヨウ素クレアチニン換算値の推移を検討し、尿中ヨウ素クレアチニン換算値の頂値が約4～12週であることを確認した後に、HSG施行後4、8、12、24週時、12カ月時にFT3、FT4、TSH、Tg、血中ヨウ素濃度、尿中ヨウ素濃度(クレアチニン換算)を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究で実施するヒトを対象とした研究については次の研究課題名として、国立成育医療センター倫理委員会で審査を受けて承認を受けている。

子宮卵管造影検査後のヨウ素代謝と甲状腺機能への影響に関する前向き研究(受付番号258)。

C. 研究結果

I. HSG施行後12週までのパイロット研究

まず、4例においてHSG前、1、2、4、8、12w後の尿中ヨウ素クレアチニン換算値の推移を検討した。尿中ヨウ素クレアチニン換算値平均値は 886 ± 1322.93 (SD) $\mu\text{g/gCrt}$ から、HSG後徐々に増加し、4週から12週に前値に比較して有意な増加を示した。HSG後8wに頂値 8067.5 ± 3623.878 $\mu\text{g/gCrt}$ となり、12w時点でも前値に比較して有意に高値を示した(6495 ± 2462 $\mu\text{g/gCrt}$) (図1)。

II. HSG施行後24週までの経過

対象者26名のうち、HSG施行後24週まで経過を追えた20例（表1）について、解析を行った。

年齢は平均 36.5 ± 3.3 歳（28～42歳）、6例でTg抗体陽性、5例でTPO抗体陽性、いずれかが陽性は7例であった。

1. 血清ヨウ素濃度および尿中ヨウ素クレアチニン換算値の推移

HSG後の血清遊離ヨウ素はHSG前 38.3 ± 41.8 （平均 \pm SD） $\mu\text{g/L}$ からHSG後4週時に $196.1 \pm 112.1 \mu\text{g/L}$ と頂値に達し、その後徐々に低下したが、24週の時点で 77.5 ± 56.6 とHSG前値に比較して依然として有意に高値を示した（図2）。同様に、尿中ヨウ素クレアチニン換算値もHSG前 $1244 \pm 2530 \mu\text{g/gCrt}$ からHSG後4週時に $8163.5 \pm 4933.8 \mu\text{g/gCrt}$ 、8週時に $6543 \pm 3172 \mu\text{g/gCrt}$ と頂値に達し、その後徐々に低下したが、24週の時点で $3396.5 \pm 1846 \mu\text{g/gCrt}$ とHSG前値に比較して依然として有意に高値を示した（図2）。

2. 甲状腺機能の推移

造影検査前、造影後4週、8週、12週、24週の甲状腺機能の推移を図3、4に示す。

FT3値は検査前が $2.83 \pm 0.59 \text{ pg/ml}$ （平均 \pm SD）、造影前後4から8週にかけて、有意に低下し（ $2.73 \pm 0.30 \Rightarrow 2.54 \pm 0.28 \text{ pg/ml}$ ； $p < 0.01$ ）、その後、やや上昇し、24週時には $2.62 \pm 0.29 \text{ pg/ml}$ であった。FT4値は検査前が $1.25 \pm 0.38 \text{ ng/dl}$ であり、造影後はやや低値をとったが、有意差は認めなかった。HSG後のTSH値はHSG前 1.50 ± 0.70 （平均 \pm SD） $\mu\text{IU/mL}$ からHSG後4週、8週、12週時に頂値（12週時： $3.12 \pm 2.79 \mu\text{IU/mL}$ ）に達し、24週の時点で $2.34 \pm 1.32 \mu\text{IU/mL}$ と低下を示したが、HSG前値に比較して依然として有意に高値であった（ $p < 0.01$ ）。血中Tg値も検査前と比べ、4週時、8週時、12週時は有意に高値で（図4）、有意差はないが24週時も高値を保った。

また、甲状腺自己抗体陽性7例と陰性13例において、甲状腺機能の推移に差はみとめなかった（データ未表示）。

III. HSG施行後1年の経過

対象者26名のうち12例においてHSG後1年後に経過を追った。12例のうちサイロキシン補充療法を開始された1例を除外した11例のHSG前、後12カ月の血清遊離ヨウ素濃度、尿中ヨウ素Cre換算値の推移を図5に示す。いずれも12カ月時には前値とほぼ同様の値に復していた。同様に、11例のHSG前、後12カ月のFT3、FT4、TSH値および血中サイログロブリン値の推移を図6、7に示す。いずれも12カ月時には前値とほぼ同様の値に復していた。

D. 考察

平成21年度は対象が26症例に増え、20例について6か月以上、12例において1年の追跡調査を行った。

甲状腺疾患の既往のない不妊女性において、HSG後の血清遊離ヨウ素値は～4週後に頂値に達し、尿中ヨウ素排泄も4週から8週に頂値に達した。その後徐々に血清遊離ヨウ素値と尿中ヨウ素排泄量は低下し、検査後6カ月時には依然として高値であったが12カ月時には前値のレベルに戻った。

血清遊離ヨウ素値増加に伴い、サイログロブリン値も増加し、4週時から8週時にFT3はわずかに低下、TSH値は4～12週後に高値となり、FT4値を維持した。HSG後約6カ月時にはFT3、FT4値は全値のレベルに戻ったが、TSH値は依然として高値であったが、HSG後12カ月の時点では前値との差は消失した。

甲状腺疾患の既往のない成人女性においても、甲状腺自己抗体の有無にかかわらず、油性造影剤によるHSG後少なくとも半年間は、ヨウ素過剰に伴う甲状腺機能異常の可能性があると考えられた。

E. 結論

甲状腺疾患の既往のない成人女性においても、油性造影剤によるHSG後少なくとも半年間はヨウ素過剰に伴う甲状腺機能異常の恐れがあり、HSG後1～3カ月時に甲状腺機能のチェックを行うことが望ましく、半年から1年間は食事からのヨウ素摂取を制限するなどの対策が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 荒田尚子、入江聖子、村島温子、齊藤隆和、原田正平、布施養善、大橋俊則、左合治彦. 油性造影剤による子宮卵管造影 (HSG) 後の体内残留ヨウ素が妊娠初期甲状腺機能へ与える影響について. 第83回日本内分泌学会学術総会、平成22年3月25～28日、京都

参考文献

1. 原田正平 2005 【生活環境、薬剤などの母児に及ぼす影響】 周産期のヨウ素含有剤使用が胎児・新生児の甲状腺機能に及ぼす影響. 周産期学シンポジウム:87-91
2. 石突吉持、広岡良文、谷川俊一、澤井喜邦 1994 Lipiodolヨウ素甲状腺腫における抗甲状腺抗体 (マイクロゾーム抗体) の推移. 日内分泌会誌 (Folia Endocrinol) 70:957-966
3. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL 1999 Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. Clin Endocrinol (Oxf) 50:149-155
4. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ 1999 Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 341:549-555
5. 原田正平、荒田尚子、左合治彦、鬼形和道、上瀧邦雄、廣瀬進一、東野博彦、今村卓司 2006 子宮卵管造影による胎児・新生児一過性甲状腺機能低下症. . In. 浜松第40回日本小児内分泌学会学術集会
6. 前坂機江 1990 母体のヨウ素過剰摂取による新生児一過性甲状腺機能低下症の14例. 日本新生児学会雑誌 26:320-321

表1 24週まで経過を終えた20例の背景

対象者の背景	平均値±SD (範囲)	中央値	頻度
年齢(歳)	36.5±3.3(28-42)		
HSG既往歴+			6/20
HSG既往歴(過去2年以内)			3/20
海そう類摂取状況 週3日以上			7/20
ヨウ素含有嗽薬使用状況 週3日以上			0/20
甲状腺疾患家族歴+			3/20
喫煙歴+			2/20
甲状腺腫触知			5/20
f T3 pg/ml (基準値 2.3-4.3)	2.83±0.59(1.82-4.99)	2.68	
f T4 ng/dl (基準値 0.9-1.7)	1.25±0.38(0.82-2.77)	1.195	
TSH μIU/ml(基準値 0.5-5)	1.49±0.70(0.022-2.97)	1.475	
TgAg+			6/20
TPOAb+			5/20
TgAb+ or TPOAb+			7/20
TgAb+ and TPOAb+			4/20
尿中ヨウ素Cre換算値 (μg/gCre)	1244.0±2530(104-11400)	390	
血清中遊離ヨウ素(μg/L)	38.35±41.81(11-164)	19.5	

図1 HSG後1、2、4、6、12週時の尿中ヨウ素排泄量の経時的推移 (N=4)

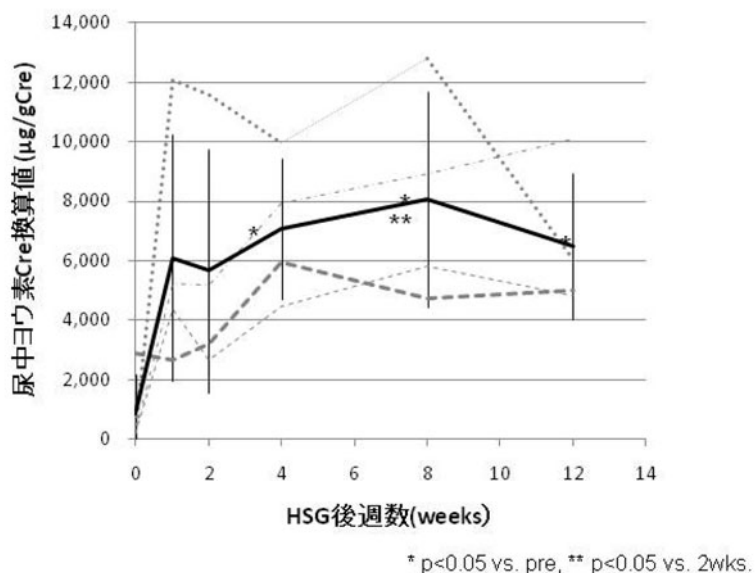


図2 HSG後24週までの血清ヨウ素濃度・尿中ヨウ素Cre換算値の推移

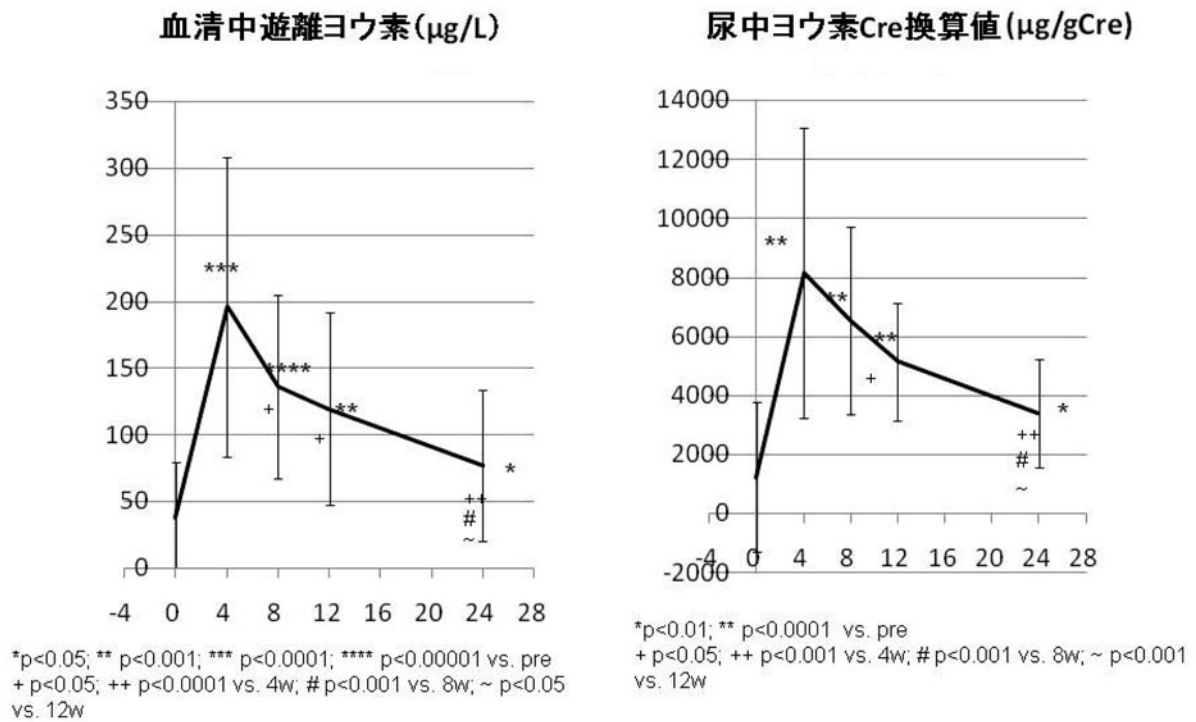


図3 HSG後24週までの甲状腺機能の推移 (1)

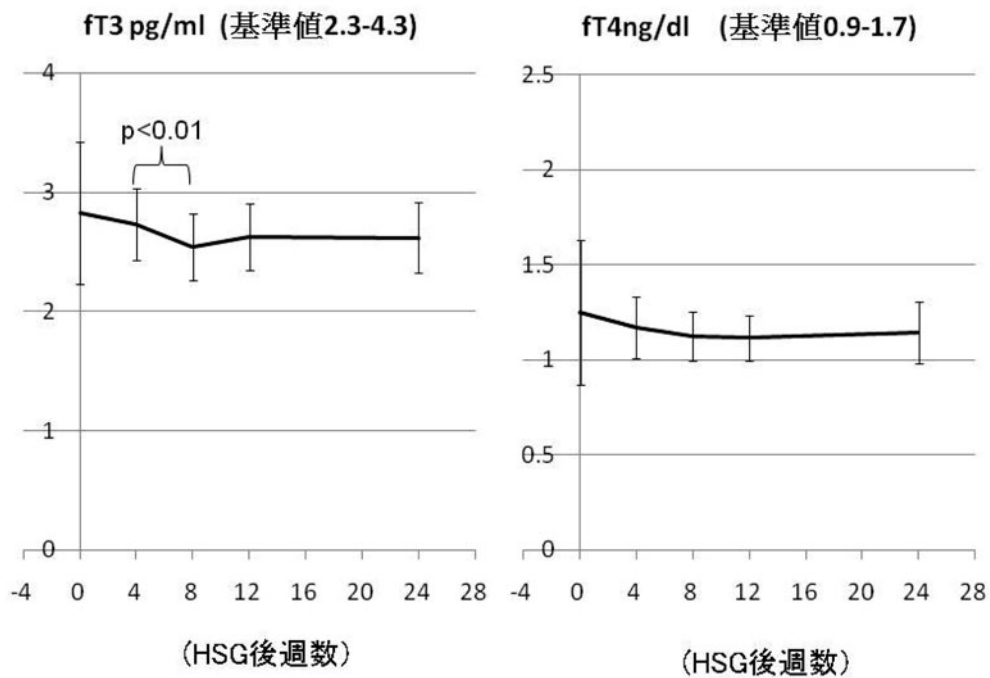


図4 HSG後24週までの甲状腺機能の推移 (2)

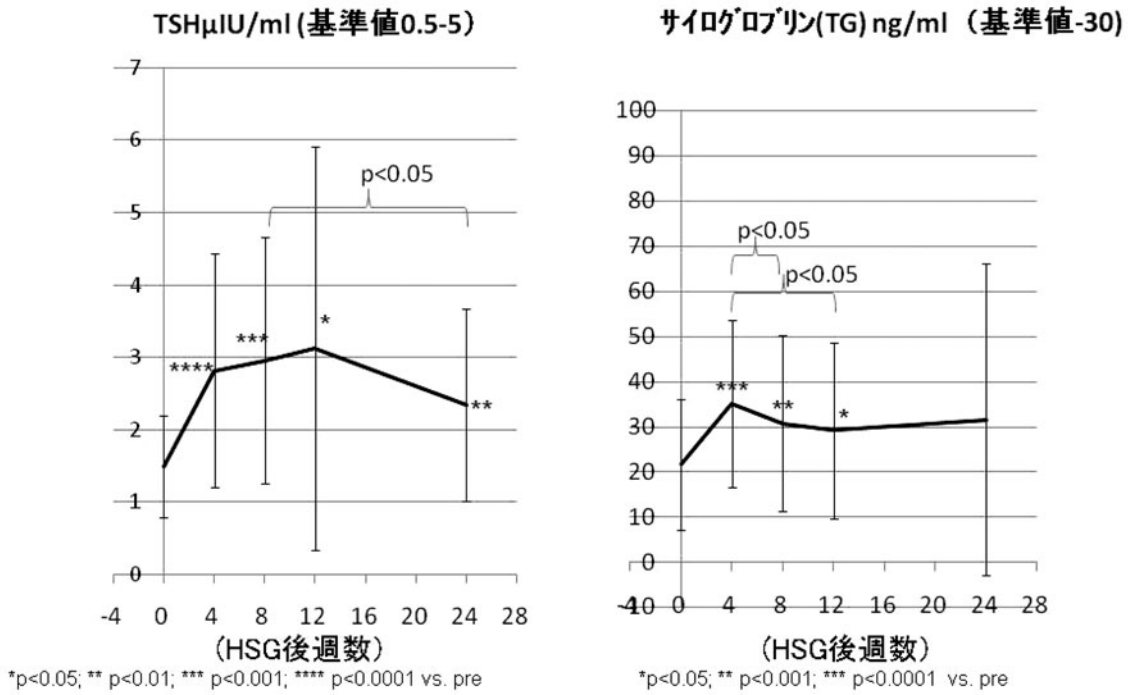


図5 HSG後12カ月の血清ヨウ素濃度・尿中ヨウ素Cre換算値の推移 (N=11, levothyroxine Tx (-))

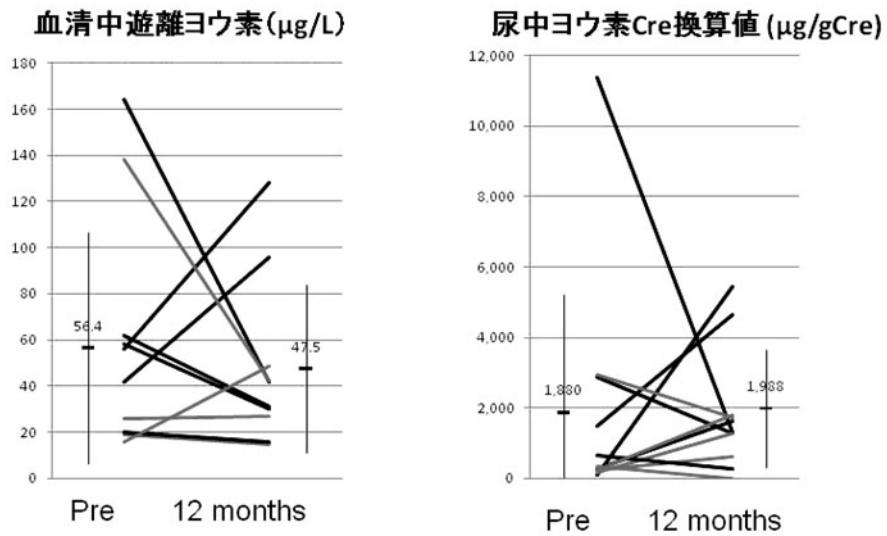


図6 HSG後12カ月の甲状腺機能の推移 (1)
(N=11, levothyroxine Tx (-))

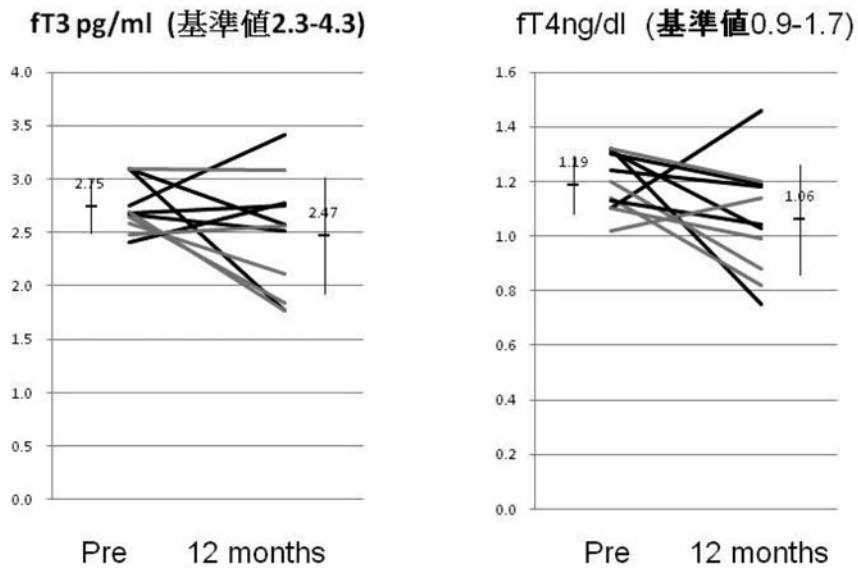


図7 HSG後12カ月の甲状腺機能の推移 (2)
(N=11, levothyroxine Tx (-))

