

平成 14 年度 指定研究課題

ヨード摂取と甲状腺機能に関する研究：
学童の甲状腺容積と尿中ヨード排泄量に関する研究

研究報告書

- 1) 学童の甲状腺容積と尿中ヨード排泄量に関する研究（旭川・中標津における調査）
伊藤善也・上田 修・藤根美保・向井徳男・中江淳・藤枝憲二・Zimmermann MB, Hess SY,
大橋俊則・紫芝良昌
- 2) 学童の甲状腺容積と尿中ヨード排泄量に関する研究（東京都目黒区における調査）
布施養善・紫芝良昌
- 3) ヨード摂取の十分な地域における学童の甲状腺容積に関する研究：新たな WHO 基準値の
策定を目指して
Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, de Benoist B, de Lange F, Braverman L, Pearce
E, Jppste PL, Moosa K, Pretell LA, 伊藤善也、紫芝良昌

研究代表者

国家公務員共済組合連合会 三宿病院
紫芝良昌

2003 年 4 月

甲状腺機能を正常に維持する事は人間の成長・発育・成熟にとって不可欠である。この事情は生下時から甲状腺ホルモンを欠乏しているクレチン症では、知的発育の障害、身体的な成長障害が起こることから見て取れる。甲状腺ホルモンの過剰は、成長を早熟的に促進する。高齢者にあつては、甲状腺ホルモンの低下は痴呆を、その過剰は心疾患死亡率の増加を招くことが知られており、甲状腺ホルモンの正常な維持が人類の健康にいかに必要なかをものがたっている。甲状腺機能は食事から摂取されるヨード量の影響を受ける。世界の人口の三分の一はヨード欠乏地域に住み、ヨード欠乏から起こる甲状腺機能低下症を起こす危機に見舞われている。ヨードの欠乏は、種々な方法で改善、補充できるから、これを早期に発見して、適切な対応、例えば日常家庭で使用する食塩にヨードをまぶす、などして是正することにより、ヨード欠乏の害を防ぐことが出来る。これは人類の健康の維持に関心のある、ヨード欠乏症対策国際委員会(ICCID)や世界保健機構(WHO)が重大な関心を寄せる事柄でもある。

ある地域の住民がヨード欠乏状態にさらされているかどうかを判定することは案外困難な作業である。例えば尿中ヨード量を測定するとする。これは確かにその時点でのヨードの摂取量の指標ではある。しかし、甲状腺機能に影響を与えるのは、長期にわたるヨードの摂取量であるから、尿中ヨードの測定も定点観測のように長期にわたって繰り返し測定される必要がある。これは手間も費用も大変で世界のどの地域でも行えるというものでない。一方、学童の甲状腺はヨード不足に敏感で学童における甲状腺腫の頻度がこれまで、地域のヨード不足を物語る指標として利用されてきた。例えば甲状腺腫が5%以上である地域はヨード不足と考えられるなどである。この甲状腺腫の検出方法として、視診・触診がもっぱら使われてきたが、超音波検査により甲状腺容積を測定すれば、より客観的な指標が得られる筈である。その比較基準値としてヨードの十分な地域における学童甲状腺容積値を求めておけば、ある地域の学童の甲状腺測定値をそれと比較することにより、地域のヨードの不足を判定できる可能性がある。そこで WHO は日本をはじめ、ヨード摂取量の十分な世界の諸地域を代表的な民族を含み得るように選び、学童の甲状腺容積測定を行うことを提案した。その際、ヨードの摂取の検証として尿中ヨード量の測定が不可欠であり、日本には既に入江らが開発したマイクロプレート法による測定が利用可能になっていたから、これを導入する事を提案して WHO に協力するとともに、日本における学童の甲状腺容積測定に関し、旭川医科大学小児科学教室(藤枝憲二教授)の協力を得て、旭川教育大付属小学校、および中標津小学校の学童について、調査を行った。この結果は伊藤善也助教授を筆頭著者とする調査報告に記載され、この原資料に基づいて、Zimmermannを筆頭著者とする調査報告書「ヨード摂取の十分な地域における学童の甲状腺容積に関する研究：新たな WHO 基準値の策定を目指して」が作成され、日本とその他の地域の比較検討がなされた。この二つの報告では、ほとんどすべての甲状腺容積測定は、ZimmermannとHessの二人によって、同一機種種の測定装置によってなされ、機種による、あるいは測定者による容積測定の誤差が最小になるように企画され実施された。この成績によれば、年

年齢別・体表面積別の甲状腺容積は日本の学童（北海道の）がもっとも大きいことになっている。

上記二つの研究での問題点は、甲状腺容積測定が実質上、二人の測定者のみ（二人の測定者間の誤差は驚くほど少ない）によってなされた事である。このことは、正確な比較基準値を得たい、と言う目的にはまさにかなう、研究上の長所であるが、逆に、例えばヨード欠乏地域における甲状腺容積測定も、この二人が行わない限り、基準値と比較出来ないのではないか、と言う危惧の念を生む元ともなっている。

実際に布施養善氏を筆頭著者とする東京都目黒区の学童を対象とした研究報告では、測定は旭川医大グループと同一の機器を使用し、測定は超音波検査技師2名と布施医師とが、ほぼ等分に担当した。この3名の測定者は、Hess が東京で2002年8月東京で開催したミニカンファランスにおいて実技を学び、且つ、測定の一部は Zimmermann が自ら supervise と助言を行ったのである。これらは、通常では異なる測定者間の測定誤差を可及的少なくする、標準的な手段であると言って良い。布施氏らの東京における測定値は、北海道における測定値と年齢あたりでも、体表面積あたりでも有意な差は認められないから、上に述べた危惧は当たらないことが示された。布施氏は2001年のWHOの比較基準値、それ以前のヨーロッパで得られた基準値と今回の値を比較して、日本の学童の甲状腺容積は比較的小さい、としているが、Zimmermann の論文に詳述されているように、これらの基準値は種々な理由で「大きすぎる」のである。比較のため伊藤論文、布施論文双方の日本人学童の甲状腺容積を Zimmermann らの論文の値と比較すると、両者がほとんど同一であることが見て取れる。

以上から結論づけられることは、

- ① 日本人学童の甲状腺容積に関して、世界共通の基準値が作成された。
- ② 日本人学童の甲状腺容積は、年齢別、体表面積別でも男女で差はなく、且つ尿中ヨード量の平均値が東京 152、旭川 296、中標準 728ug/dl と大きく隔たっているにも拘わらず、問題となる差を生じなかった。
- ③ 日本人学童の甲状腺容積はヨード摂取の十分な世界の他の5地域のそれと比較すると有意に大きかった。その理由はヨード以外の因子に求めねばならないと思われる。
- ④ 超音波断層法による甲状腺容積測定は方法を厳密に守れば、誰でもほぼ同一の値を出すことの出来る技術であり、今後 WHO から測定法に関するパンフレットを出版することにより、世界共通の標準値を用いて、ヨード欠乏地域の検索を行うことが可能となった。

指定課題研究

ヨード摂取と甲状腺機能に関する研究: 学童の甲状腺容積と尿中ヨード排泄量に関する研究

旭川医科大学小児科

伊藤善也、上田 修、藤根美穂、向井徳男、中江 淳、藤枝憲二

Laboratory for Human Nutrition, Swiss Federal Institute of Technology

Zimmermann MB, Hess SY

日立化成工業株式会社医薬品研究所

大橋俊則

三宿病院

紫芝良昌

はじめに

ヨード欠乏による甲状腺機能低下症は世界的には未だに克服されていない問題であり、学童における甲状腺腫の罹患率がその地域におけるヨード欠乏状態を反映する指標とされている。すなわち 5%以上の学童に甲状腺腫を認める場合はその地域がヨード欠乏状態にあることを示唆している¹⁾。このような甲状腺腫は視診や触診で容易に判定されうるが、判定のばらつきが大きいことが問題である²⁾。これに対して超音波断層法を用いた甲状腺容積測定は客観的な判定を行えるように考えられたが、測定者間差の存在が明らかとなった³⁾。そこで World Health Organization (WHO) および International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD) ではヨードが十分に供給された地域における、学童の甲状腺容積を同一方法で測定し、甲状腺容積の世界標準を作成する調査を計画した。また従来から用いられていたヨード測定方法は煩雑であったが、最近になって簡易に測定できるシステムが開発された。そこで甲状腺容積測定とともに尿中ヨード測定を平行して行うこととなった。すなわち本研究は WHO/ICCIDD プロジェクトの一環として開始された。

方法

北海道教育大学教育学部附属旭川小学校および中標津町立中標津東小学校の1年生から6年生を対象とした。保護者からの書面で同意が得られた 599 名(旭川 314 名:中標津 285 名、男 307 名:女 292 名)の児童に対して、身長と体重の測定、甲状腺容積測定と尿採取を実施した(表 1)。

測定場所(保健室)に集合し、軽装で身長と体重を測定した。身長と体重から次式²⁾で体表面積を求めた。
$$\text{体表面積}(\text{m}^2) = \text{身長}(\text{cm})^{0.425} \times \text{体重}(\text{kg})^{0.725} \times 71.84 \times 10^{-4}$$

甲状腺容積測定に用いた超音波断層装置はアロカ社製 SSD-500 である。被験者を椅子に座わらせて、背もたれに背中をつけてから頸部を伸展させる。次に体軸に垂直に 4cm 7.5MHz リニアプローブを前頸部に当てて甲状腺両葉と気管を描出する。甲状腺横径(W)が最大になるところで画像を固定して両葉の横径と深さ(D)を測定する。次に両葉について体軸と平行にプローブを置き直し、甲状腺像が最大になるところで画像を固定して縦径(H)を測定した。右葉と左葉について、求めた測定値から次式⁴⁾を用いて容積を算定し、両葉を合算して甲状腺容積とした。甲状腺容積(ml) $0.479 \times W(\text{cm}) \times H(\text{cm}) \times L(\text{cm})$ 。

なお附属旭川小学校では Zimmermann MB と Hess SY が、中標津東小学校では Zimmermann MB が甲状腺容積測定を行った。また採取した尿は測定まで -20°C に凍結保存した。なお尿中ヨードは Sandell-Kolthoff 反応⁵⁾ を利用した日立化成密封型 96 穴マイクロプレート⁶⁾ を用いて測定した。

表1. 年齢別対象数、年齢、男女比と体表面積

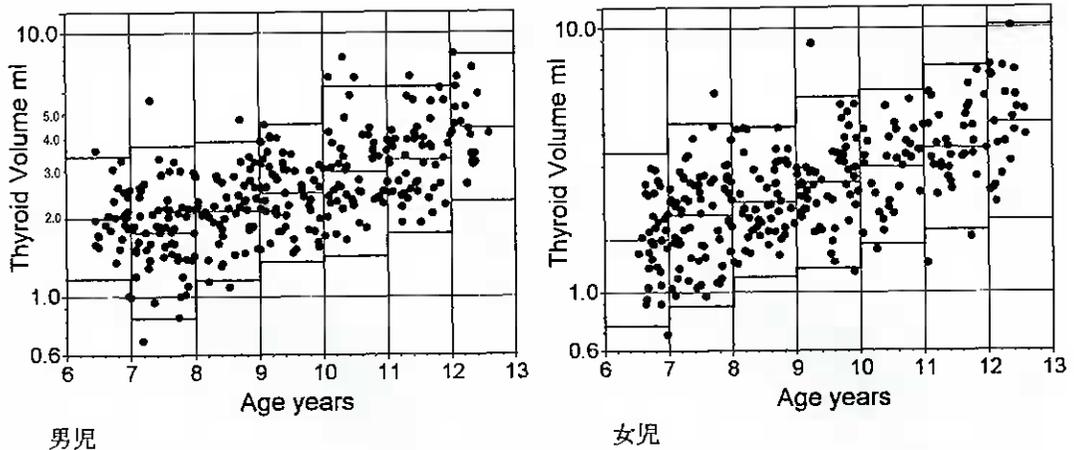
年齢	6	7	8	9	10	11	12	合計
n	59	133	96	106	80	82	43	599
年齢 歳* ¹	6.8 ±0.1	7.5 ±0.3	8.5 ±0.3	9.5 ±0.3	10.5 ±0.3	11.5 ±0.3	12.3 ±0.2	9.2 ±1.7
男/女比	0.90	0.90	0.96	1.00	1.42	1.41	0.95	1.05
体表面積 m ² * ¹	0.85 ±0.07	0.91 ±0.09	1.00 ±0.10	1.08 ±0.11	1.16 ±0.14	1.27 ±0.13	1.41 ±0.15	1.07 ±0.20
尿採取不能者	1	7	3	0	1	3	3	18

*¹ 平均±SD

結果

1. 年齢別甲状腺容積

甲状腺容積を対数変換し、平均値と標準偏差を求めた(図1、表2)。



甲状腺容積を対数変換して表した。

図1. 性別年齢別甲状腺容積

各年齢群毎に甲状腺容積の平均と±2SDを示す。

表2. 性別年齢別甲状腺容積

男児

年齢	6	7	8	9	10	11	12
n	28	63	47	53	47	48	21
平均	1.99	1.75	2.11	2.47	2.97	3.30	4.36
平均+2SD	3.40	3.72	3.89	4.52	6.24	6.25	8.28
平均-2SD	1.16	0.83	1.15	1.35	1.41	1.74	2.30

女児

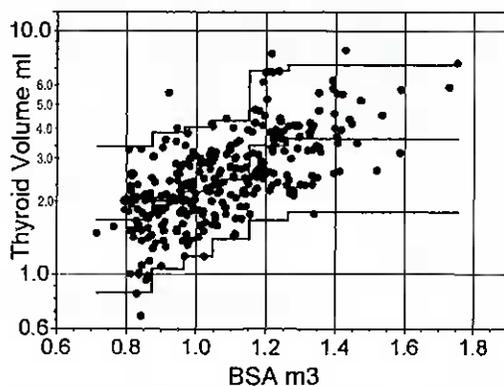
年齢	6	7	8	9	10	11	12
n	31	70	49	53	33	34	22
平均	1.58	1.97	2.20	2.60	2.97	3.51	4.40
平均+2SD	3.38	4.39	4.23	5.50	5.82	7.19	10.28
平均-2SD	0.74	0.88	1.14	1.23	1.52	1.71	1.89

平均および平均±2SD は対数を常数に戻して表した。

2. 体表面積別甲状腺容積

男女別体表面積別に甲状腺容積を表した。対象を体表面積で6分割し、甲状腺容積を対数変換してから平均と標準偏差を求めた。

男児



女児

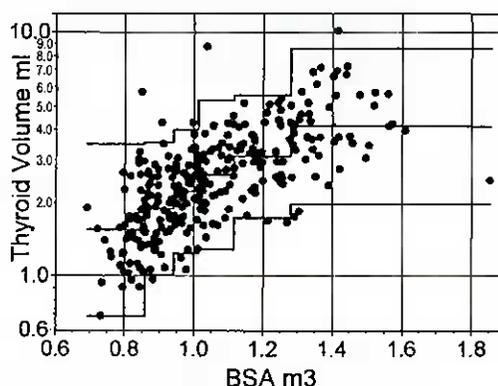
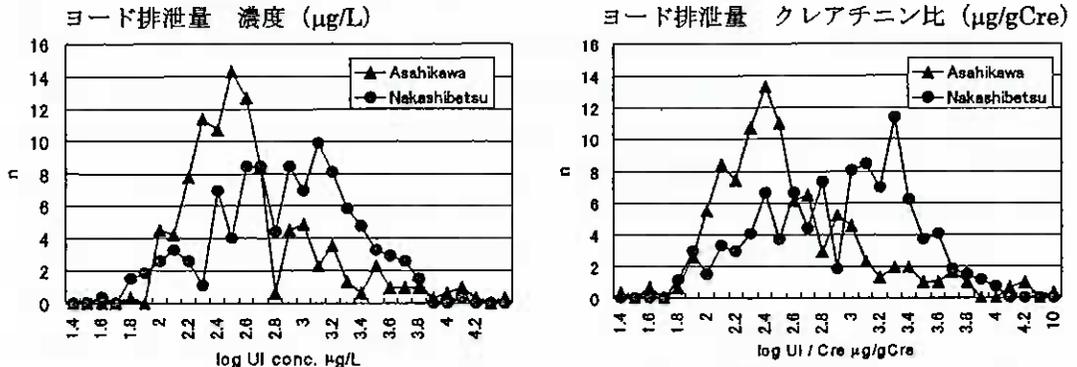


図2. 性別体表面積別甲状腺容積

体表面積ごとに甲状腺容積の平均と±2SDを示す。

3. 尿中ヨード排泄量

尿中ヨード排泄量は附属旭川小学校と中標津東小学校の対象間で大きな差があった。すなわち附属旭川小学校では濃度単位で表示したときの中央値は 296.4 $\mu\text{g/L}$ であるのに対して、中標津東小学校では 728.6 $\mu\text{g/L}$ であった。また正常域(100~300 $\mu\text{g/L}$)を逸脱する割合は附属旭川小学校で 100 $\mu\text{g/L}$ 未満が 4.9%、300 $\mu\text{g/L}$ 以上が 49.7%、中標津東小学校では 100 $\mu\text{g/L}$ 未満が 6.2%、300 $\mu\text{g/L}$ 以上が 76.9% であった。



ヨード排泄量是对数変換して表した。

図3. 尿中ヨード排泄量

4. 甲状腺容積と尿中ヨード排泄量

甲状腺容積を年齢別にパーセンタイルで表し、尿中ヨード排泄量(クレアチニン比)と比較した(図4)。甲状腺容積パーセンタイルと尿中ヨード排泄量には有意な相関関係はなかった。

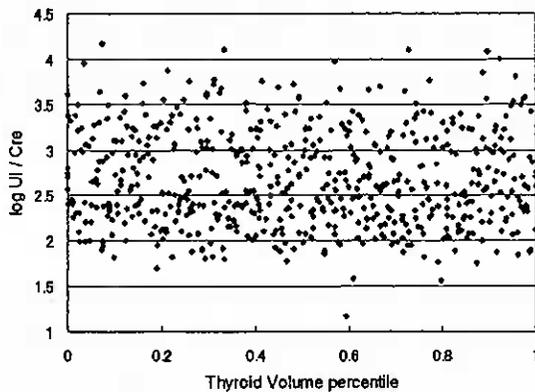


図4. 甲状腺容積年齢別パーセンタイルと尿中ヨード排泄量

考案

今回は旭川市と中標津町の小学生を対象として甲状腺容積と尿中ヨード排泄量の調査を行った。日本において学童を対象とした甲状腺容積調査が大規模に行われたことはないので、本研究は日本人学童甲状腺容積の標準値を提供したことになる。ただしこの reference を用いる場合には少なくとも甲状腺の測定方法と甲状腺容積の計算方法を統一しなければならない。

甲状腺容積はヨード摂取量の影響を受けるので、このような調査ではヨード排泄量の分析を欠かすことはできない。今回は旭川と中標津の学童間でヨード排泄量に大きな差があった。旭川市の調査は8月30日、31日に行い、中標津は11月13日、14日に行ったので、季節差がその理由とも推測された。しかし実際には尿が濃縮される夏に行った旭川の方が排泄量が少なかったし、ヨード排泄量をクレアチニンで補正しても同様の差が生じたので、単純に濃度の相違とは言いがたい。また中標津町は比較的内陸部に位置することに加え、調査対象者の保護者の多くは給与労働者で漁業を営むものはおらず、比較的都会型の勤務形態を取っている。したがって地域固有の事情があるとは考えがたい。食生活の具体的な内容やヨード排泄量の日差変動などを詳細に解析しなければ、これらに対する答えは得られないであろう。

このような尿中ヨード排泄量の差にもかかわらず、甲状腺容積は二つの小学校間で大きな差はなかった。また甲状腺容積を年齢別にパーセントイル化して表したものと尿中ヨード排泄量(クレアチニン比)には相関がなかった。したがって本研究からは十分量以上のヨード摂取が確保されている地域の6歳から12歳という学童期において甲状腺容積はヨード摂取量に大きな影響を受けないと言える。

まとめ

北海道の旭川市と中標津町の学童 599 名を対象として、甲状腺容積とヨード排泄量を調査した。6歳から12歳について甲状腺容積に関する reference を作成した。またこれらのコホートではヨード排泄量と甲状腺容積には明確な関係は見いだせなかった。

謝辞

調査にご協力いただきました北海道教育大学教育学部附属旭川小学校と中標津町立中標津東小学校の児童の皆様と保護者の皆様に感謝を申し上げます。また調査の準備などでご協力いただきました、北海道教育大学 森永正治教授、中村公子教授、同附属旭川小学校 沓澤昭一副校長、安部なお教諭、町立中標津病院 栗林弘院長、富沢浩一医長、中標津町教育委員会 横内建夫教育長、中標津町立中標津東小学校 松井信輝校長、山崎成美教諭に深謝申し上げます。

文献

- 1) World Health Organization/United Nations Children's Fund/International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. Geneva: WHO, 2001. (WHO/NHD/01.1.)
- 2) Zimmermann MB, Saad A, Hess SY et al. Thyroid ultrasound compared to WHO 1960 and 1994 palpation criteria for determination of goiter prevalence in regions of mild and severe iodine

deficiency. Eur J Endocrinol 2000;143:727-31.

3) Zimmermann MB, Molinari L, Spehl M, et al. Toward a consensus on reference values for thyroid volume in iodine-replete schoolchildren: results of a workshop on interobserver and interequipment variation in sonographic measurement of thyroid volume. Eur J Endocrinol 2001; 144: 213-220.

4) Brunn J et al. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie (Volume measurement of the thyroid using real-time sonography.) Dtsch Med Wochenschr 1981; 106: 1338-1340 (in German).

5) Sandell EB, Kolthoff IM. Micro determination of iodine by catalytic method. Microchem Acta 1937;1:9-15.

6) Ohashi T, Yamaki M, Pandav CS, Karmarkar MG, Irie M. Simple microplate method for determination of urinary iodine. Clin Chem 2000; 46: 529-536.