

ヨード摂取と甲状腺機能に関する臨床的研究（特に妊婦と新生児の甲状腺機能について）

布施養善（東邦大学医学部新生学教室）

山口 暁（医療法人山口病院）

荒田尚子（国立成育医療センター成人期診療科）

原田正平（国立成育医療センター成人期診療科）

田中政信（東邦大学医学部第1産婦人科学教室）

本年度までの研究経過と今後の予定

標記の研究課題のうち、下記の研究目的1)、2)については平成16、17年度と18年度にかけて主に対象症例の登録と血液、尿検体の収集をおこなった。平成18年度より、荒田、原田が研究員として加わり、下記の研究目的3)を担当した。また一般に市販されている加工食品、調味料などに含まれるヨード量について測定し、平成18年度中間報告として報告した（成長科学協会研究年報30:43-56, 2007）。平成19年度は集積した検体のヨード含量および甲状腺系ホルモン等の測定をおこなった。研究目的3)については予備研究をおこない、さらに縦断的研究の対象症例の登録を開始した。

研究目的1)、2)については、すでに目標とする症例数を登録し、一部の検体を除き、ヨード含量および甲状腺系ホルモンの測定を終了した。平成18年度に報告した食品中のヨード含量について、食品の品目、種類を増やして測定をおこない、さらに正確にヨード摂取量を推定する。これらのデータの解析をおこなう。

研究目的3)については平成20年後半に1年間の追跡期間が終了する。終了後、すみやかに最終報告をおこなう予定である。

研究の背景

妊娠中の母体の甲状腺機能は胎児・新生児の発育、発達に重大な影響を及ぼす（Burrow GN 1997）。妊娠中の母体の低サイロキシン血症あるいはsubclinicalな甲状腺機能低下症により、出生児は低体重、乳幼児期以後の軽度の発達障害、行動障害などを示す（Pop VJ et al. 2003, Haddow JE et al. 1999）。またクレチン症マス・スクリーニングの導入により先天性甲状腺機能低下症の新生児の早期発見、早期治療がおこなわれるようになったのにも関わらず、行動異常を伴うIQの低下、言語、記憶などの様々な欠陥を示す児が存在し（Simoneau-Roy J et al. 2004）、妊娠中の母体・胎児甲状腺機能の関与が推測されるが、詳細は明らかではない。

妊娠中のヨード欠乏は特にヨード欠乏地域において児の重篤な精神発達障害をもたらす一方、ヨード過剰摂取によると考えられる新生児の一過性高TSH血症も報告されている（Nishiyama et al. 2004）。妊娠中の甲状腺機能とヨード代謝についての報告は甲状腺容積とヨード排泄量の変化について不変、増加、減少と一致しない（Smyth PPA 1999）。

わが国では古来より海藻類、魚類を摂取する習慣から、一部の地域を除き、ヨード欠乏症は存在

しないと考えられている。しかし日本人のヨード摂取量については妊産婦も含め、全国的な調査はおこなわれておらず、そのため至適摂取量は明らかではない。近年、多くの種類の食品、特に調味料、レトルト食品などに海藻類から製造した風味原料が添加され、さらに食品以外に医薬品などにもヨードが多く含まれおり、ヨードが過剰に摂取されている可能性がある。例えば不妊症治療においてヨード含有油性造影剤による子宮卵管造影 (HSG) は一般的に行われているが、油性造影剤は長期に体内に留まることから、ヨード過剰による甲状腺機能低下症の発症とその後の妊娠時に胎児への影響が考えられる。すでに荒田、原田らはHCGを含むヨード過剰が原因と推測される妊婦の高TSH血症およびHSG後の胎児・新生児の甲状腺機能異常症を報告した。妊産婦におけるヨード代謝について、またヨードの過剰摂取が妊産婦と胎児・新生児の甲状腺機能にどのような影響があるのかは不明である。

研究の目的

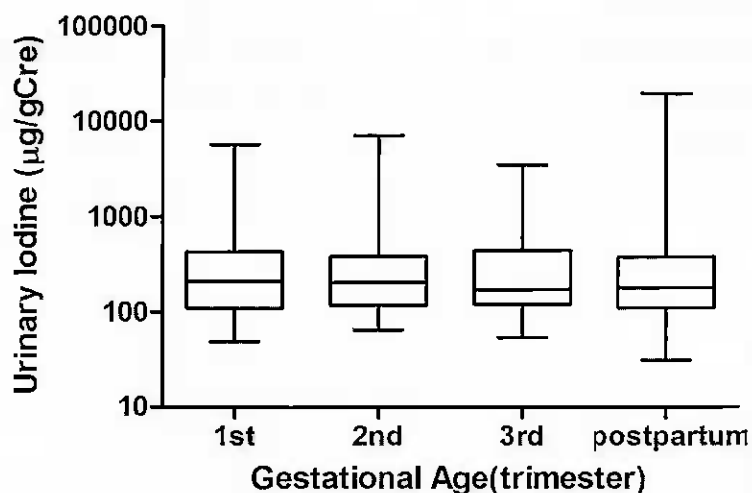
- 1) 日本人の妊産婦のヨード代謝と甲状腺機能との関連を明らかにする。
- 2) 母体のヨード摂取と新生児の甲状腺機能との関連を明らかにする。
- 3) ヨード含有造影剤の代謝過程と母体、胎児の甲状腺機能への影響を明らかにする。

対象と方法

上記1)、2)については平成16年10月より同18年8月までの期間に千葉県船橋市にある山口病院を受診した妊産婦のうち、書面にて研究への同意が得られた甲状腺疾患を合併していない健常妊産婦とその新生児を対象とした。同病院は産婦人科専門病院で年間分娩数は約2,500例である。妊娠第1、第2、第3三半期および分娩後1ヶ月において、随時尿中ヨード濃度と血中TSH、FT4、抗TPO抗体、抗Tg抗体を測定した。また本研究に登録時、妊娠中に食事から摂取したヨード量を新たに作成した質問紙（成長科学協会研究年報 29:51-57, 2006）を用いて調査した。対象の妊婦のうち、同院で出生した新生児について先天代謝異常マス・スクリーニング検査によって早期新生児期のTSH濃度を測定した。対照として、同院の女性職員で非妊婦31名（平均年齢45.7歳）を無作為に選んだ。

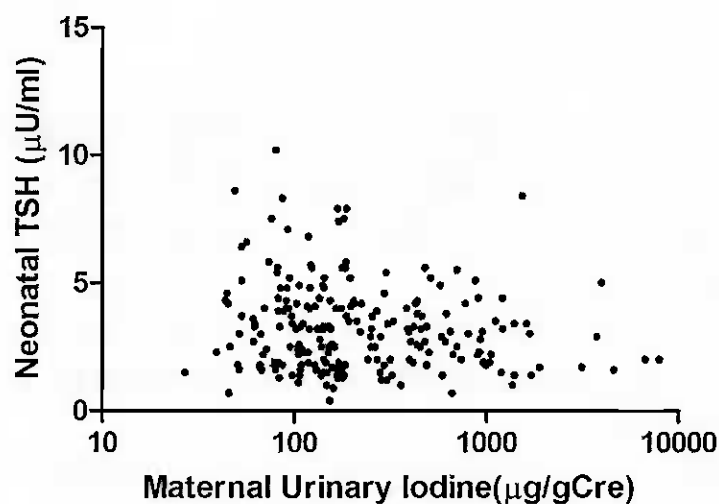
結果

1. 対象症例は705名で、年齢は19歳から41歳、平均30.9歳である。
2. 妊娠第1、第2、第3三半期および分娩後1ヶ月まで追跡し、すべての時期で検査が可能であった症例は78例である（縦断的研究）。クレアチニン値で補正した尿中ヨード濃度は31 μ gから19.6mgと非常に変動の幅が大きい。各時期の尿中ヨード濃度の変化を以下に示す。



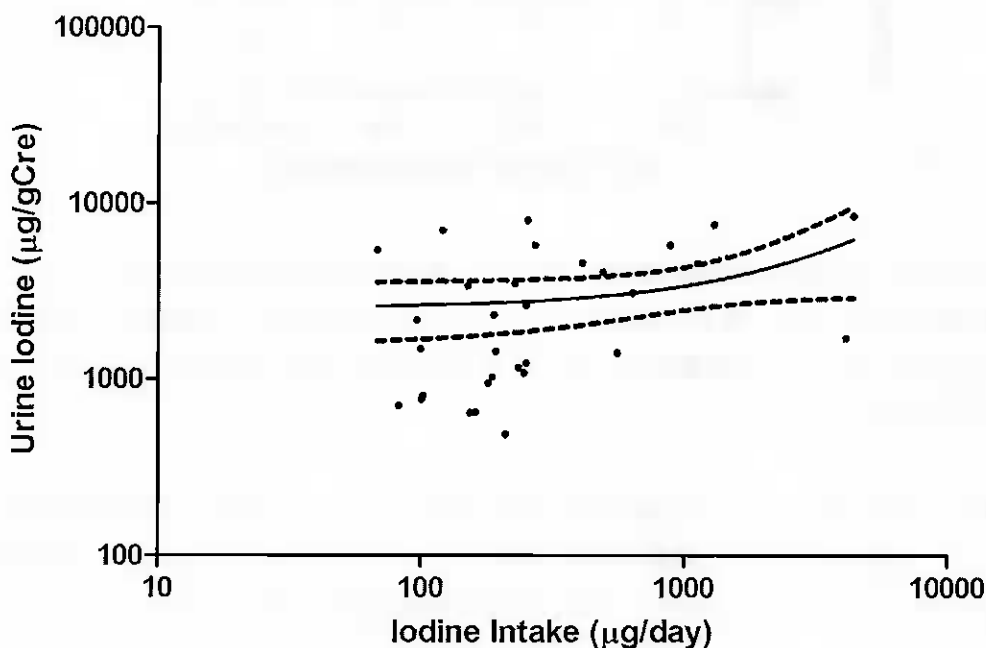
各時期の尿中ヨード濃度の中央値 (範囲) は第1三半期が211.7 (49-5,694) $\mu\text{g/gCre}$ 、第2三半期は204.6 (65.4-7,037) $\mu\text{g/gCre}$ 、第3三半期は171.6 (53.9-3,463) $\mu\text{g/gCre}$ 、分娩後1ヶ月は178.1 (31.1-19,636) $\mu\text{g/gCre}$ であった。各時期の平均値を比較するとone way ANOVA (repeated measures ANOVA) では有意差はなかった。

3. 産褥婦 (分娩後平均34日) とその新生児218組における尿中ヨード濃度と新生児TSH値との関連を以下に示す。母親の尿中ヨード濃度の平均 (範囲) は444.4 (27.0-7,913.3) $\mu\text{g/gCre}$ 、新生児TSH値の平均 (範囲) は3.3 (0.4-10.2) $\mu\text{U/ml}$ で、両者に有意な相関関係は認められなかった。



4. ヨード摂取量調査法の信頼性

栄養疫学研究で標準的な食物摂取頻度調査法に基づいて作成したヨード摂取量調査法 (質問紙法) を用いて健常非妊婦婦人31例において、日常のヨード摂取量と尿中ヨード濃度との相関を調べた。ヨード摂取量の平均 (範囲) は3,037.5 (68.3-4,377) $\mu\text{g}/\text{day}$ 、尿中ヨード濃度の平均 (範囲) は3,037 (488.6-8,497) $\mu\text{g}/\text{gCre}$ で、両者には有意なcorrelationを認めた (Spearman $r = 0.479$ 、 p value=0.0064)。



まとめ

妊娠中から分娩後までの尿中ヨード排泄量については、各時期によって変動を認めるという報告もあるが、今回の同一症例による経時的調査では有意差を認めなかった。しかし、いずれの時期でも中央値は171-211 $\mu\text{g}/\text{gCre}$ 、クレアチニン補正をしない場合は、131-221 $\mu\text{g}/\text{L}$ で、我々が学童で測定した値 (281.6 $\mu\text{g}/\text{L}$) よりも低値である。

ヨード排泄量は食事からのヨード摂取量に大きな影響を受けることはよく知られている。我々の作成した質問紙法によるヨード摂取量と尿中ヨード濃度には有意な相関を認め、ヨード摂取量の一つの評価方法として有用と思われる。

今回の結果では健常人の1日ヨード摂取量は平均3 mgであり、また排泄量も3 mg/gCreと諸外国のデータと比較して多いことが確認された。

今後、ヨード摂取量、排泄量、甲状腺ホルモン値などの相互の関連を検討する予定である。