

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

研究責任者 布施養善（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）
 共同研究者 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）
 荒田尚子（国立成育医療研究センター病院母性医療診療部母性内科）
 原田正平（国立成育医療研究センター研究所成育政策科学研究部）

I. 研究の背景

妊娠中のヨウ素欠乏は、特にヨウ素欠乏地域においては胎児の重篤な精神発達障害をもたらす一方、ヨウ素の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。ヨウ素は甲状腺ホルモンの合成に必須であり、胎児では胎盤を介して母体から移行するヨウ素を利用して、胎児甲状腺で甲状腺ホルモンの合成をおこなっている。食物から摂取されたヨウ素の大部分は尿中に排泄されると考えられているが、妊婦、褥婦、胎児のヨウ素動態については妊娠分娩に伴うヨウ素代謝の変化、胎児へのヨウ素供給の機序など不明な点が多い。胎児に移行したヨウ素は胎児尿から羊水中に排泄され、羊水が胎児に嚥下されることによりヨウ素は再利用されると考えられるが、胎内での発育に伴う変化も含めて詳細は不明である。出生と同時にヨウ素の供給源は胎盤を介した母体血から母乳、人工乳へと切り替るが、新生児のヨウ素代謝の変化についての報告、特にヨウ素欠乏地域以外での報告は少ない。

II. 研究の目的

本研究の目的は周産期（妊娠末期から産後1ヶ月）、特に分娩周辺期の母体、新生児のヨウ素代謝の変化とヨウ素製剤の影響を明らかにすることである。

III. 対象と方法：

1. 2010年7月から2011年11月までに、神奈川県横浜市戸塚区の小川クリニックを妊娠第2三半期末から第3三半期始めに定期健診のために受診した既往歴、現病歴に甲状腺疾患がなく、書面により研究への同意を得られた妊産婦とその新生児を対象とした。妊産婦の血液および尿検体は、妊婦検診のために採取した検体の残りを使用した。

2. 方法

1) 妊産婦の尿中ヨウ素とクレアチニン濃度の測定

研究へのエントリー時、陣痛発来のための入院時、分娩後2日目（分娩日を0日とする）、産後1ヶ月検診時の4回、随時尿を採取した。健診のための随時尿は尿中蛋白、糖、潜血などを尿試験紙によって測定するが、尿試験紙を使用すると尿検体中のヨウ素濃度が増加すること

が知られているので、尿は採取後、尿試験紙を使用する前に分注し、ヨウ素とクレアチニン濃度を測定するまで-40℃で凍結保存した。

2) 妊産婦の血清TSH、FT₄値、甲状腺自己抗体の測定

研究へのエントリー時と分娩後2日目に血清TSH、FT₄値を測定した。血清TSH値を米国甲状腺学会の推奨する第3三半期の妊婦の正常範囲値(0.3-3.0mIU/L)と比較し、血清TSHが0.3μIU/mL以下の例では血清TRAbを、3μIU/mL以上の例ではTPOAbとTgAbを測定した。

3) 妊産婦のヨウ素摂取量調査

研究へのエントリー時、分娩後2日目、産後1ヶ月検診時の3回、我々の作成したヨウ素に特化した食物摂取頻度調査票(Food Frequency Questionnaire、以下FFQとする)により過去1ヶ月間の食事から摂取されたヨウ素量を算出した。

4) 新生児の尿中ヨウ素濃度の測定

新生児の出生時にすみやかに小児用採尿バッグ(アトムメデイカル株式会社)を装着し、初回排尿の尿を採取した。その後、同じ方法で生後4日目(出生当日を0日とする)の尿と生後1ヶ月の乳児検診に来院する前日に家庭で採取した尿を、ヨウ素とクレアチニン(Cre)濃度を測定するまで-40℃で凍結保存した。

5) 新生児のTSH、FT₄値の測定

生後5日目の先天性代謝異常スクリーニングのために採取した濾紙血を用いて、神奈川県予防医学協会臨床検査部が測定したTSH、FT₄値を用いた。対象例となる新生児は2010年8月から2011年11月までに出生した。この期間に小川クリニックで出生し、先天性代謝異常スクリーニングをおこなった新生児は766例で、TSHとFT₄の中央値(10.90パーセントイル)はそれぞれ2.6(1.3,5.3)μU/mL、1.7(1.4,2.1)ng/mLであった。クレチン症と診断された新生児はなかった。

6) 新生児の授乳についての調査

新生児の授乳方法は生後6~8時間に5%グルコース10ml、ついで3時間後に同じく1mlとビタミンK2シロップを与える。その3時間後にミルク10mlか母乳を、以後3時間ごとに哺乳する。

生後2日目と生後1ヶ月の乳児検診時の哺乳状況(種類、母乳の比率)を聞き取り調査した。

7) 妊娠、分娩経過中の消毒薬によるヨウ素負荷

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1g)を妊婦の腹部皮膚に塗布した。また切迫流早産の4例の妊婦に対して治療のために、妊娠21から36週の間に1日1回、1から15日間、5%イソジンクリーム5%(ポピドンヨード50mgに有効ヨウ素5mgを含む)約2ml(ヨウ素として10mg)を膈内に注入した。

3. 測定法とデータの統計処理

1) 妊産婦の血清TSH、FT₄、甲状腺自己抗体は電気化学発光免疫測定法 (ECLIA) により測定した。エクルーシス試薬TSH、エクルーシス試薬FT₄、エクルーシス試薬TRAb (ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社) とTPOAb「コスミック」II、TgAb「コスミック」II (RSR Limited, Cardiff, UK) を用いた。測定範囲はTSHは0.27~4.20 mIU/L、FT₄は1.0~1.8ng/dLである。

2) 新生児の血清TSHはクレチンTSH ELISA II '栄研' (栄研化学株式会社) を、血清FT₄はエンザプレートN-FT₄ (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社) を用いた。測定範囲はTSHが0.5~100.0mIU/L、FT₄が0.20~10.0ng/dLである。Intraassay CVはTSHが5.9~7.7%、FT₄が4.11~5.29%、interassay CVはTSHが6.2~7.9%、FT₄が4.21~5.47%である。

3) 尿中ヨウ素濃度は大橋らによるAPDM (ammonium persulfate digestion on microplate) 法を用いた。本法の測定感度は1.39 μ g/dLで、Intraassay CVは1.5~6.9%、Interassay CVは1.8~6.3%である。尿中クレアチニン濃度は酵素法によって測定した。尿中ヨウ素濃度は μ g/L およびクレアチニン 1 g あたりに換算して μ g/gCreとあらわした。

4) 尿中ヨウ素濃度は正規分布しないので、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。

IV. 結果

研究にエントリーされたのは155名、年齢は19~43歳、平均 \pm 標準偏差は30.9 \pm 2.8歳、初産婦68名、経産婦87名である。双胎妊娠が1例であり、155例全例が出産に至った。分娩様式は35例 (22.62%) が帝王切開術、120例が経陰分娩である。新生児は156名、男児82名、女児74名、在胎週数、出生体重の平均 \pm 標準偏差はそれぞれ39.3 \pm 1.2週 (35.3~41.3週)、3003.2 \pm 416.7 g (1924-4276g) である。

妊娠第3三半期のTSH値が正常下限値以下は14例で (0.01-0.28mIU/L)、うち4例がFT₄値も上限値以上であった (1.17-1.87ng/mL)。この4例のうち3例は分娩後のFT₄値は正常値となり、1例は不明であった。TRAbは17例全例が陰性であった。TSH値が正常上限値を超えたのは1例のみ (3.52mIU/L) で同時に測定したFT₄値は正常 (0.83 ng/mL) で、TPOAb、TgAbは陰性であった。

1. 分娩直前の消毒薬によるヨウ素負荷が妊産婦、新生児のヨウ素代謝に及ぼす影響

帝王切開分娩時に経皮的に1gのヨウ素を負荷した症例 (ヨウ素負荷群とする) と経陰自然分娩例 (ヨウ素非負荷群とする) において、妊産婦の血清TSH・FT₄・ヨウ素濃度、尿中ヨウ素濃度、FFQによるヨウ素摂取量と新生児の尿中ヨウ素濃度、血中TSH・FT₄濃度を比較した。

1) 妊産婦における影響

妊娠第3三半期のヨウ素負荷群と非負荷群の妊娠週数、ヨウ素摂取量には有意差はなく、血清・尿中ヨウ素濃度、血清TSH・FT₄濃度の中央値は両群において有意差はない。

	n	ヨウ素負荷群	n	ヨウ素非負荷群	
妊娠週数*	35	30.5 (3.8)	115	30.3 (3.0)	n.s.
ヨウ素摂取量 (μg/日)		393.5 (192.6-657.5)		407.7 (240.8-660.8)	n.s.
妊娠週数*	35	32.6 (1.9)	114	32.4 (1.2)	n.s.
尿中ヨウ素濃度 (μg/L)		183 (97.0-387.0)		156.5 (89.5-296.3)	n.s.
尿中ヨウ素濃度 (μg/gCre)		200.0 (129.0-378.0)		237.0 (153.8-458.5)	n.s.
妊娠週数*	26	32.0 (1.5)	88	32.3 (1.2)	n.s.
血清TSH (μIU/mL)		0.71 (0.41-0.96)		0.75 (0.45-1.14)	n.s.
血清FT ₄ (ng/dL)		0.97 (0.92-1.05)		0.99 (0.9-1.04)	n.s.
血清ヨウ素濃度 (μg/L)		12.6 (9.7-14.6)		12.3 (8.5-15.4)	n.s.

* mean (SD)

分娩前1日の時点での尿中ヨウ素濃度の中央値は両群において有意差はない。

	n	ヨウ素負荷群	n	ヨウ素非負荷群	
尿中ヨウ素濃度 (μg/L)	32	178.5 (71-270.5)	108	151 (68.5-274.8)	n.s.
尿中ヨウ素濃度 (μg/gCre)		226 (168.5-354.3)		228 (156.3-410.5)	n.s.

分娩後2日目のヨウ素摂取量、FT₄濃度の中央値は両群に差は無いが、ヨウ素負荷群の尿中ヨウ素濃度の中央値は178.5から1430 μg/Lへと著しく増加し、さらに血清ヨウ素濃度も12.6から23.9 μg/Lに増加し、いずれも非負荷群の値より有意に高い。血清TSH値は負荷群が非負荷群の値よりやや低いが、p値は0.04である。

	n	ヨウ素負荷群	n	ヨウ素非負荷群	
ヨウ素摂取量 (μg/日)	31	344.4 (142.3-785)	111	399.5 (218.8-718.5)	n.s.
尿中ヨウ素濃度 (μg/L)		1430 (745-1790)	108	222 (122.8-340.3)	P < 0.0001
尿中ヨウ素濃度 (μg/gCre)		1030 (810-1440)		207 (129-369)	P < 0.0001
血清TSH (μIU/mL)	26	1.12 (0.83-1.62)	88	1.63 (0.99-2.14)	P=0.04
血清FT ₄ (ng/dL)		0.94 (0.81-1.04)		0.97 (0.91-1.04)	n.s.
血清ヨウ素濃度 (μg/L)		23.9 (16.7-28.1)	87	13.0 (9.3-15.9)	p < 0.0001

産褥期（分娩後29日）には、ヨウ素摂取量と尿中ヨウ素濃度の中央値はヨウ素負荷群がやや高いが、有意差はない。

	n	ヨウ素負荷群	n	ヨウ素非負荷群	
産褥日数*	26	29.1 (1.8)	100	29.1 (2.0)	n.s.
ヨウ素摂取量 ($\mu\text{g}/\text{日}$)		514.6 (213.4-864.5)		339.4 (196.3-545.9)	n.s.
尿中ヨウ素濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$)		185 (70-405)		105 (58.5-217)	n.s.
尿中ヨウ素濃度 ($\mu\text{g}/\text{gCre}$)		227 (133-503)		150.5 (97.5-362.5)	n.s.

2) 新生児、乳児における影響

両群の妊婦から出生した新生児の在胎週数、出生体重、男女比には差がない。出生直後（日齢0）の尿中ヨウ素濃度の中央値は両群に差はないが、日齢4にはヨウ素負荷群の妊婦から出生した新生児の方が尿中ヨウ素濃度は有意に低い。日齢5の血清TSH、FT₄の中央値は両群に差はない。

	n	ヨウ素負荷群	n	ヨウ素非負荷群	
男女比	36	2.0	120	0.93	n.s.
在胎週数		38.5 (1.3)		39.5 (1.1)	p < 0.0001
出生体重		2920 (430.9)		3028 (410.8)	n.s.
日齢0の尿中ヨウ素濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	32	93.5 (34-131.3)	114	116.5 (65.8-184.5)	n.s.
日齢4の尿中ヨウ素濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	29	139 (100.5-205.5)	110	259.5 (140.5-535)	P=0.0015
日齢5の血清TSH ($\mu\text{IU}/\text{mL}$)	34	2.85 (1.95-3.53)	119	2.5 (1.9-3.7)	n.s.
日齢5の血清FT ₄ (ng/dL)		1.65 (1.48-1.86)		1.63 (1.44-1.87)	n.s.

日齢29においては、両群乳児の体重には差がないが、哺乳量全体に占める母乳の割合が負荷群の方が低い。尿中ヨウ素濃度の中央値はヨウ素負荷群の妊婦から出生した乳児の方が低い、有意差はない。

	n	ヨウ素負荷群	n	ヨウ素非負荷群	
体重 (g) *	24	4059 (475)	95	4154 (502.6)	n.s.
母乳の比率 (%) *	25	51.4 (37.1)	102	70.9 (32.4)	P=0.0098
日齢28の尿中ヨウ素濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	24	124.5 (79.3-527.8)	79	265 (154-495)	n.s.

2. 妊娠後期のヨウ素剤負荷による妊産婦、新生児のヨウ素代謝に及ぼす影響

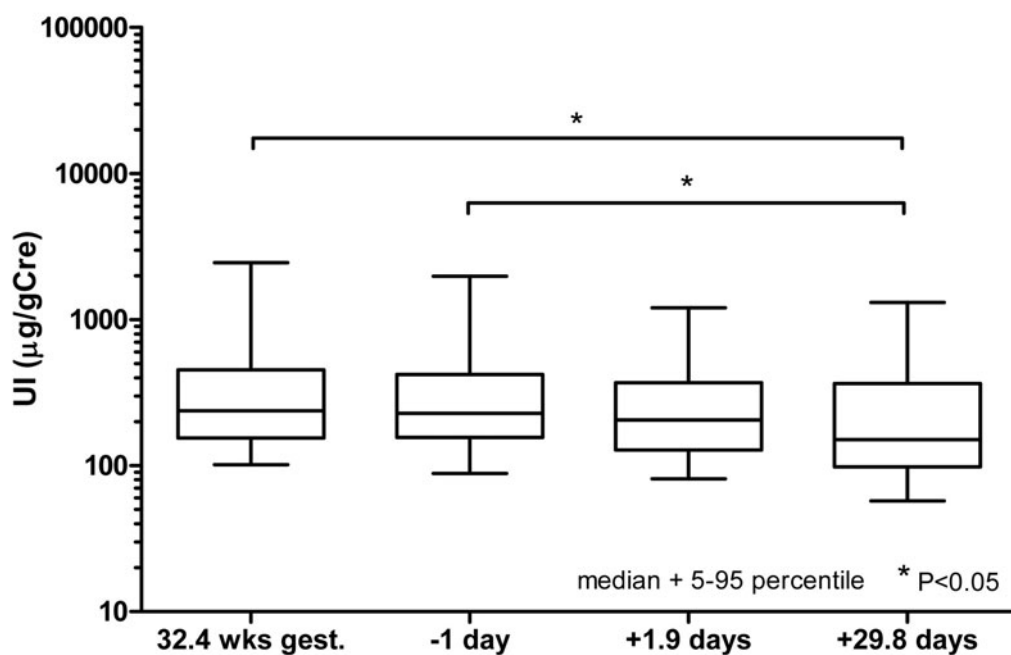
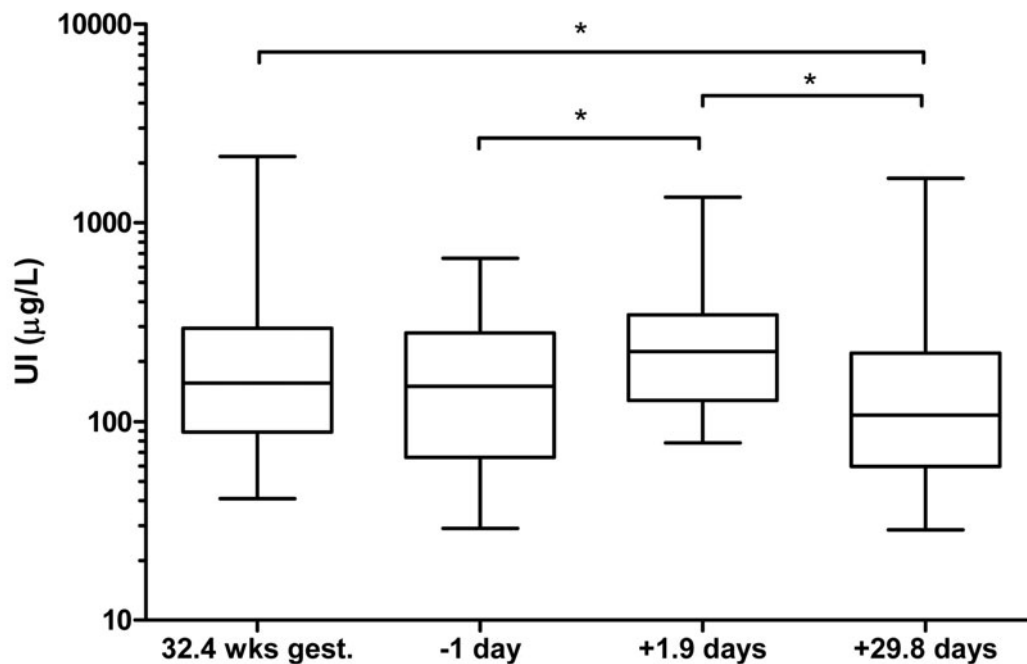
分娩前に治療のためにヨウ素を含む消毒剤を経膣的に投与したのは4例で、うち3例は帝王切開のために使用した消毒剤によりさらにヨウ素を負荷された。妊娠31-32週の尿中ヨウ素濃度は正常範囲内であり、分娩前日の尿中ヨウ素濃度は測定できた2例では正常範囲内であった。分娩後2日目には帝王切開例の尿中ヨウ素濃度は著しく増加し、産褥期には正常範囲内に低下した。

新生児については出生日の尿中ヨウ素濃度はヨウ素非投与群の新生児と比較して著しく低く、その後、早期新生児期、乳児期も低い傾向がある。

症例		HS	YN	MH	KM	
妊娠中のヨウ素負荷量	ヨウ素投与時期 (妊娠週)	36.1	29.4-35.4	31.1-35.5	21.0-35.0	
	ヨウ素投与回数	1	5	11	15	
	ヨウ素総投与量 (mg)	5	25	55	75	
分娩時のヨウ素負荷量	ヨウ素総投与量 (mg)	1000	なし	1000	1000	
妊娠第3三半期尿中ヨウ素濃度	採尿時妊娠週数	32.0	31.1	33.4	32.0	
	ヨウ素濃度 ($\mu\text{g/L}$)	83	92	119	131	
	Cre換算値 ($\mu\text{g/gCre}$)	101	101	322	110	
分娩1日前の尿中ヨウ素濃度	ヨウ素濃度 ($\mu\text{g/L}$)	287	98			
	Cre換算値 ($\mu\text{g/gCre}$)	195	165			
分娩直後の尿中ヨウ素濃度	分娩様式	帝王切開	経膣分娩	帝王切開	帝王切開	
	産後日数	2	2		2	
	ヨウ素濃度 ($\mu\text{g/L}$)	2660	53		1660	
	Cre換算値 ($\mu\text{g/gCre}$)	1310	209		1030	
産褥期の尿中ヨウ素濃度	産後日数		30		34	
	ヨウ素濃度 ($\mu\text{g/L}$)		51		232	
	Cre換算値 ($\mu\text{g/gCre}$)		96		227	
新生児のプロファイル	性別	女	女	男	女	男
	在胎週	37.0	39.9	35.6	38.0	38.0
	出生体重 (g)	2462	3908	2042	2484	1958
出生日の尿中ヨウ素濃度	ヨウ素濃度 ($\mu\text{g/L}$)	25	26		113	46
早期新生児期の尿中ヨウ素濃度	生後日数	4	4		4	
	ヨウ素濃度 ($\mu\text{g/L}$)	179	121		117	117
乳児期の尿中ヨウ素濃度	生後日数		29		33	
	母乳の割合 (%)		0		0	
	ヨウ素濃度 ($\mu\text{g/L}$)		177		108	75

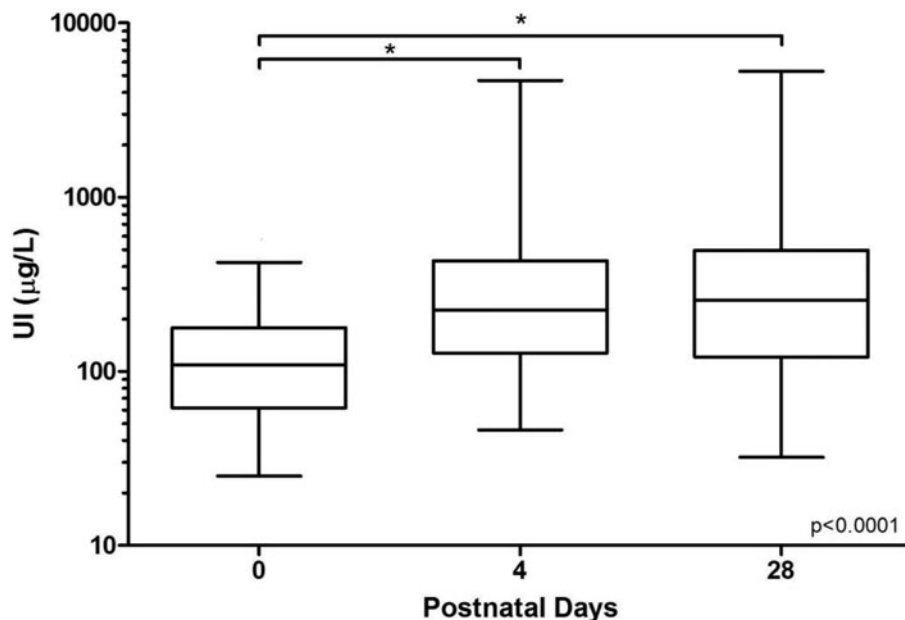
3. 妊産婦の尿中ヨウ素濃度の分娩周辺期の変化

妊娠中あるいは分娩時にヨウ素消毒剤を使用していない妊産婦のうち、尿検体の得られた113例の尿中ヨウ素濃度の変化を図に示す。妊娠32週と分娩直前尿中ヨウ素濃度の中央値はそれぞれ156.5 $\mu\text{g/L}$ と151.0 $\mu\text{g/L}$ で差はないが、分娩後1日には224.0 $\mu\text{g/L}$ と増加し、その後、分娩後29日には108.0 $\mu\text{g/L}$ に減少し、妊娠32週の値より低い。クレアチニン補正したヨウ素濃度値は、このような分娩直後の一時的な増加は見られず、漸減した。



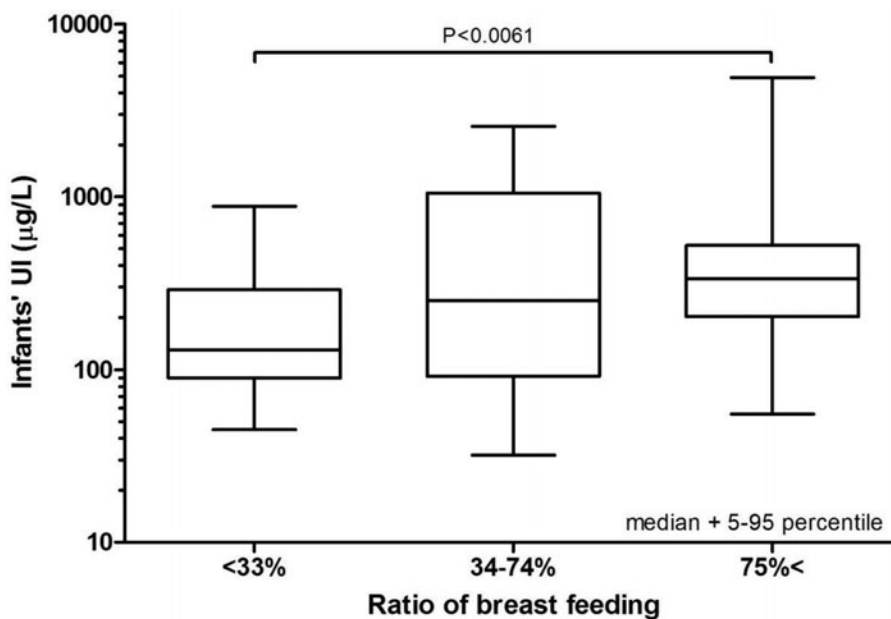
4. 新生児尿中ヨウ素濃度の新生児期の変化

尿中ヨウ素濃度の中央値は生後24時間以内の初回排尿では109.7 $\mu\text{g/L}$ (n=146)、日齢4では225.0 $\mu\text{g/L}$ (n=139) に増加し、日齢28は256.0 $\mu\text{g/L}$ (n=103) となるが、日齢4と28の中央値には統計学的有意差はない。



5. 新生児尿中ヨウ素濃度と母乳摂取量との関連

日齢28の新生児103例を、哺乳量全体に占める母乳の割合によって3群に分けて尿中ヨウ素濃度の中央値を比較した。母乳が1/3以下の児 (n=26) の尿中ヨウ素濃度は130.0 $\mu\text{g/L}$ に対し、母乳が3/4以上の児 (n=56) では334.5 $\mu\text{g/L}$ と有意に高い。



V. 考案

妊娠中のヨウ素の過剰負荷が新生児の一過性甲状腺機能低下症、産褥期の自己免疫性甲状腺炎のリスクを高めることは知られている。ヨウ素負荷にはヨウ素を多く含む食品の摂取、ヨウ素系の消毒剤、造影剤、薬品、食品色素などがある。しかし発症にはヨウ素の量、負荷期間、ヨウ素を含む食品を日常的に摂取する習慣の有無（地域的因子）、ヨウ素の負荷時期（妊娠週数）などが関与しており、不明な点が多い。今回の研究では、分娩直前（通常は約30分前）に1 gのヨウ素を経皮的に負荷することにより、分娩後2日目に産婦の血清ヨウ素濃度が上昇し尿中ヨウ素排泄も著しく増加した。しかしTSHの上昇、FT₄の低下はみられず、産褥1ヶ月には血清、尿中ヨウ素値は正常化した。

新生児については日齢5の甲状腺機能には影響がないが、興味深いことにヨウ素負荷した母体から出生した新生児の日齢4の尿中ヨウ素濃度は、非負荷群よりもむしろ低く、日齢28日においても同様であった。日齢28日の時点では母乳摂取量に両群で差が認められているので、母乳の影響も否定できない。しかし早期新生児期にヨウ素排泄が抑制される理由は不明である。結論として、分娩時の1 gの経皮的ヨウ素負荷は母子のヨウ素代謝に一過性的な変化を及ぼすが、長期的な影響はないものと推測される。分娩前の治療によるヨウ素負荷の影響については症例が少ないので、不明である。

我々はすでに妊娠初期から産褥期のヨウ素代謝の変化を報告したが、今回の結果では妊娠第3三半期から産褥期までのヨウ素代謝の変化は前回の報告と同じく、分娩後、尿中ヨウ素排泄の低下が認められた。分娩周辺期の短期的な変化として分娩後2日目の一過性の増加が認められ、Smythらの報告と一致する。分娩直後のヨウ素代謝の主要な変化は胎盤へのヨウ素の供給が途絶えることと、この時期では乳汁分泌はさほど多くはないが乳汁中へのヨウ素の移行である。この一過性ヨウ素排泄増加の機序は不明であり今後の検討課題である。

新生児の出生直後からの尿中ヨウ素濃度の変化についてヨウ素充足地域であるスイスの最近の報告では、日齢0の中央値は58 $\mu\text{g/L}$ で徐々に増加し、日齢4は101 $\mu\text{g/L}$ となる。今回の結果（日齢0：109.7 $\mu\text{g/L}$ 、日齢4：225.0 $\mu\text{g/L}$ ）は、スイスの新生児と比較して高いが、日本人の新生児のヨウ素栄養状態はWHO基準でも”Adequate”と評価される。また生後1ヶ月の時点でも人工栄養児の尿中ヨウ素濃度は130.0 $\mu\text{g/L}$ と日齢4の値よりは低下しているが、100 $\mu\text{g/L}$ 以上である。すなわち日本人新生児のヨウ素貯蔵は諸外国の新生児と比較して多く、生後1ヶ月でも十分に保たれていると考えられる。

参考文献

1. Glinoe D 2004 The regulation of thyroid function during normal pregnancy: Importance of the iodine nutrition status. *Best Practice in Research in Clinical Endocrinology and Metabolism* 18: 133-152
2. Zimmermann MB 2009 Iodine deficiency. *Endocr Rev* 30: 376-408
3. Smyth PPA et al. 2007 Short-term changes in maternal and neonatal urinary iodine excretion. *Thyroid* 17:219-222

4. Stilwell G et al. 2008 The influence of gestational stages on urinary iodine excretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1737-1742
5. Fuse Y et al. 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
6. Dorey CM and Zimmermann MB 2008 Reference values for spot urinary iodine concentrations in iodine-sufficient newborn using a new pad collection method. *Thyroid* 18:347-352
7. The American Thyroid Association taskforce on thyroid disease during pregnancy and postpartum 2011 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 21: 1081-1125
8. 布施養善ほか, 2012 ヨウ素に特化した食物摂取頻度調査票による日本人のヨウ素摂取源と摂取量についての研究. *日本臨床栄養学会雑誌* 34:18-28
9. 大橋俊則, 2007 生体試料中のヨウ素測定. *ホルモンと臨床* 55:577-586