

ヨウ素摂取と甲状腺機能、成長発達との関連に関する研究－ 母体のヨウ素摂取が児の甲状腺機能に及ぼす影響について（中間報告）

主任研究者 伊藤 善也 （日本赤十字北海道看護大学臨床医学領域）
 共同研究者 長崎 啓祐 （新潟大学医学部小児科学教室）
 塚田 信 （女子栄養大学栄養科学研究所）
 山口 真由 （鎌倉女子大学家政学部管理栄養学科）
 浦川 由美子 （元鎌倉女子大学家政学部管理栄養学科）
 布施 養善 （Iodine Global Network）

研究の背景

ヨウ素欠乏および過剰はいずれも胎児・新生児・乳児において甲状腺機能異常を引き起こし、甲状腺機能低下が永続的に持続すれば成長発達が阻害される¹⁾。児のヨウ素栄養状態は胎児期から出生時までは胎盤から、乳児期までは母乳からのヨウ素摂取に依存しており、母体のヨウ素栄養状態が重要である。またヨウ素の摂取源はほとんどが食品であるが、ヨウ素を含有する薬剤の内服、検査で用いられた造影剤、皮膚・粘膜から吸収されたヨウ素含有消毒剤²⁾も甲状腺機能に影響を与えることがある。現在の日本では母体のヨウ素欠乏による児の甲状腺機能低下はほとんど存在しないと考えられているが、周産期の母体のヨウ素摂取過剰によると推測される児の甲状腺機能異常の症例が報告されている。また新生児の先天性甲状腺機能低下症（CH, congenital hypothyroidism）の成因に母体のヨウ素摂取過剰が関与していること³⁾、さらにマスキングの結果に影響を与える可能性があることも指摘されている²⁾。CHのマスキングは日本では1979年から実施され、早期新生児期に採取した乾燥濾紙血中の甲状腺刺激ホルモン（TSH）⁴⁾と遊離サイロキシン（FT4）を測定する。日本ではTSHとFT4を同時に測定するのは約20%であり、一般にはTSH単独によるスクリーニングである。頻度は当初、出生約4,000に対して1名の割合であったが、近年その頻度は増加している。この理由の一つとしてサブクリニカル甲状腺機能低下症の増加が考えられている³⁾。現在、日本ではCHの発見率は昭和52年度から平成24年度までは1/3,000、平成25年度から30年度は1/2,700である⁵⁾。

研究の目的

1. 周産期の母体、新生児、乳児のヨウ素摂取量を正確に評価するための方法の確立：母乳、血清中のヨウ素濃度測定法の開発
2. 妊娠中のヨウ素摂取状態と胎児・新生児の先天性甲状腺機能低下症（一過性、サブクリニカルも含む）および一過性高TSH血症との関連を明らかにする。
3. 新生児CHマスキングへの母体のヨウ素摂取の影響（陽性率への影響）

研究方法の概略

対象：ヨウ素摂取量の異なる複数の地域に居住する甲状腺疾患の現病歴、既往歴、妊娠・分娩合併症のない健康な妊婦、授乳婦とその新生児、乳児。

目的 1. 母体と新生児・乳児のヨウ素摂取量の評価

体内に摂取されたヨウ素はほとんど尿中に排泄されることから、尿中ヨウ素排泄量は短期的なヨウ素摂取量とみなすことができる。また栄養調査法 (FFQ, food frequency questionnaire) は長期的なヨウ素摂取量を評価する方法として確立されている⁶⁾。また新生児、乳児では母乳、人工乳の哺乳量あるいは尿中ヨウ素排泄量がヨウ素摂取量となる。

- 1) 妊婦、褥婦において妊娠後期、産褥期に随時尿、母乳を採取してヨウ素濃度を測定し、さらに FFQ によって過去 1 か月間の日常的なヨウ素摂取量 (DII, Dietary iodine intake) を調べる。血清 TSH、FT4、FT3、甲状腺自己抗体を測定し、甲状腺機能を評価する。
- 2) 新生児・乳児において早期新生児期の 1 日哺乳量 (母乳と人工乳) と尿量 (24 時間尿による) を記録し、尿中ヨウ素濃度 (UIC, Urinary iodine concentration) から 1 日ヨウ素排泄量を算出する。母乳中のヨウ素濃度 (BMIC, Breast milk iodine concentration) を測定し、哺乳量から新生児の 1 日ヨウ素量摂取量を算出する。CH マスクリーニングにより新生児血液 TSH、FT4 を測定する。
- 3) 母体のヨウ素摂取量と新生児のヨウ素摂取量・排泄量、新生児 TSH、FT4 値との関連を検討する。

目的 2. 母体のヨウ素摂取と CH との関連を明らかにする研究方法として、次の 3 つが考えられる。

- 方法 1. 集団のヨウ素摂取量が明らかな複数の地域において出生した新生児の CH マスクリーニングによる血液 TS、FT4 値の分布、平均値、スクリーニング陽性率を調べ、地域住民のヨウ素摂取量 (我々の全国学童調査による) との関連を比較する。
- 方法 2. 後方視的研究：CH スクリーニングで陽性となった新生児とその母の CH 診断時前後の時期についてのヨウ素摂取状況を調べ、対照群と比較する。
- 方法 3. 前方視的研究：数箇所の分娩施設を選び、周産期の妊婦についてコホートを作成し、ヨウ素摂取量、甲状腺機能を測定し、母児のヨウ素摂取量の標準域を算出し、新生児甲状腺機能との関連を調べる。さらに新生児の CH マスクリーニング結果との関連を評価する。

最近の日本の年間出生数は約 87 万人であり、CH マスクリーニングの発見率⁵⁾ から計算すると CH 児は年間 300 名前後となる。CH マスクリーニングの陽性率については日本マススクリーニング学会技術部から毎年集計が報告されており、2019 年度は検査数 870,739 件のうち 1,273 件 (0.146%) が精査対象者であるので⁷⁾、この研究方法 2 と 3 には多くの症例を必要とし、複数の大規模な分娩施設の協力が必要となる。

研究の進捗状況

現在、新型コロナウイルスパンデミックのため、臨床研究に協力する施設を得ることが非常に困

難な状況にある。したがって本年度は、上記の目的1の予備実験として2013年から2014年に横浜市内の産婦人科クリニック2施設において行った調査の時に採取し、凍結保存した母乳、尿検体のヨウ素濃度を測定した。2施設はOクリニック（戸塚区）とNクリニック（都筑区）で互いに約20kmの距離である。調査期間はOクリニックでは2013年10月から12月、Nクリニックでは2014年5月から9月である。このうち1施設の結果については、その一部をすでに報告した^{8),9)}。

結果

1. 母乳および尿中ヨウ素測定法について－測定法の比較

前回の研究においては、BMIC、UIC、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。方法は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）法を用いたが¹⁰⁾、この方法の測定感度は25 µg/Lであるので、母乳96検体中10検体（10.4%）が測定感度以下となった⁷⁾。今回、BMICの測定には食品のヨウ素含有量測定の公定法¹¹⁾に従って、誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS, Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry）を用いた。母乳検体は帝京大学中央機器室において、尿検体は株式会社江東微生物研究所中央研究所つくばにおいて測定した。

1) 器具と測定機器

ポリプロピレン製分解容器：DigiTUBE 50ml（SPC SCIENCE）、分析天秤：SHIMAZU AUW1200（島津製作所）、Mettler Toledo, MS3045/02(d=0.1mg)（メトラー・トレド）、超音波洗浄器：ASU-20（アズワン株式会社、大阪）、乾熱滅菌器：YELA NDS-401（東京理化工株式会社）、超純水製造装置：ELGA Purelab ultra, ULTRA IONIC（オルガノ株式会社、東京）、ICP-MS：iCAP Q, CASX260（サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社、東京）

2) 試薬

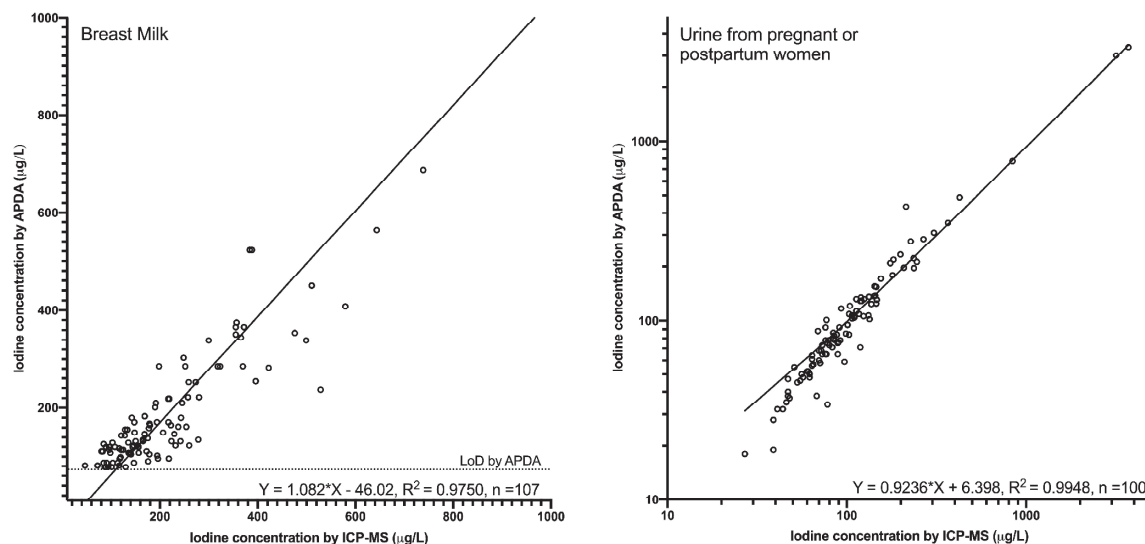
Anion Standard 1,000 µg/L Iodide（Spex CertiPrep, USA）西進商事（株）、25%水酸化テトラメチルアンモニウム（TMAH, Tetramethylammonium hydroxide）溶液（和光純薬株式会社）、インジウム（In）標準液、テルル（Te）標準液（関東化学株式会社）、標準物質：Standard Reference Material, SRM 1953 -Organic Contaminants in Non-Fortified Human Milk, NIST（National Institute of Standards and Technology Gaithersburg, MD, USA）

3) 母乳検体の前処理とICP-MSによる測定方法

ヨウ素は酸性下において酸化されて化学形がヨウ化物イオン（I⁻）から、揮発しやすいヨウ素（I₂）に変化するので、アルカリ性液であるTMAHを用いて抽出する。凍結保存されている母乳検体を室温で自然解凍し、32℃で30分間ソニケート後、試料500 µLを正確に秤量し、ポリプロピレン製分解容器（50ml DigiTUBE）に入れ、0.5% TMAHを加えて50mlに定容後、十分に振盪し均一にする。乾熱滅菌器内に60℃で12時間、静置する。自然放冷後、3,000回転で10分間遠心し上清10mLを測定試料とした。測定は内標準法により元素はTe(20ppb)、In(2ppb)を、精度管理にはSRM1953（ヨウ素濃度：193 ± 2 µg/kg）を使用した。

4) 2つの測定方法の相関

APDA 法と ICP - MS 法による UIC 値は良好な直線的相関を示した ($Y=0.9236*X+6.398$, $R^2=0.9948$, $n=100$)。BMIC については APDA 法の測定限界 ($75 \mu\text{g/L}$) 以上の値については、ICP - MS 法での測定値とは良好な直線的相関 ($Y=1.082*X-46.02$, $R^2=0.9750$, $n=107$) を示したが、APDA 法では特に低濃度域の値が ICP - MS 法の測定値より低くなった。ICP - MS 法での LoD は $0.005-0.008\text{ppb}$ であり、低濃度の母乳も正確に測定が可能であった。



5) 母乳中ヨウ素濃度の分布と変動

対象症例は甲状腺疾患の既往歴、現病歴のない健康な授乳婦 178 例、初産婦は 89 名、年齢は 17 歳から 43 歳、平均 (標準偏差) 年齢は $30.9(5.3)$ 歳。BMIC 値は UIC 値と同様に広範囲に分布し、正規分布しないため中央値を用いた。産褥期早期 (平均 3.9 日) に採取した BMIC の中央値は $175.6 \mu\text{g/L}$ であり、32.8 日には $135.3 \mu\text{g/L}$ と減少した。

6) 授乳婦の尿中ヨウ素濃度とヨウ素摂取量

産褥期の UIC 中央値も $101 \mu\text{g/L}$ から約 1 か月後は $85.5 \mu\text{g/L}$ に減少し、WHO 基準¹⁾ では授乳婦のヨウ素欠乏 ($UIC > 100 \mu\text{g/L}$) に該当する。FFQ による 1 日ヨウ素摂取量は妊娠中が $307.1 \mu\text{g}$ 、産褥期は $263.3 \mu\text{g}$ であった。厚生労働省の日本人の食事摂取基準 2020 年版¹²⁾ では 1 日ヨウ素摂取量は妊婦の推奨量が $130 \mu\text{g}$ 、付加量が $110 \mu\text{g}$ で合計 $240 \mu\text{g}$ 、授乳婦の推奨量は $130 \mu\text{g}$ 、付加量が $140 \mu\text{g}$ で合計 $270 \mu\text{g}$ とされている。妊娠中のヨウ素摂取量の中央値は推奨量を充たしているが、産褥期の中央値は推奨量よりやや少ない。

	BMIC, $\mu\text{g/L}$	UIC, $\mu\text{g/L}$	UI/Cre, $\mu\text{g/gCre}$	DII, $\mu\text{g/day}$
Median	175.6	101	163	307.1
IQR	110.8, 355.1	65.0, 152.0	119.0, 224.0	168.2, 543.7
Range	2.5 - 3,991	6 - 3,720	32 - 7,880	8.1 - 3,252

Postpartum day, Mean (SD) : 3.9 (1.5), n=178

	BMIC	UIC	UI/Cre	DII
Median	135.3	85.5	100	263.3
IQR	81.9, 237.7	52.8, 174.5	70.8, 171.3	94.6, 530.6
Range	8 - 6,842	10 - 3,415	24 - 2,850	1.7 - 1,622

Postpartum day, Mean (SD) : 32.8 (2.3), n=75

7) 母体のヨウ素摂取と新生児の甲状腺機能との関連

新生児血液 TSH と FT4 値は公益財団法人神奈川県予防医学協会が測定した結果の提供を得た。対象症例の新生児 175 名の CH マスクリーニング (カットオフ値は TSH $\geq 15 \mu\text{U/mL}$ 、FT4 $< 0.70\text{ng/dL}$) では陽性の児は 1 例もなかった。TSH と FT4 の平均(標準偏差)値は TSH が 3.29(2.0) $\mu\text{U/mL}$ 、FT4 が 1.95(0.44) ng/dL であった。母体の BMIC、UIC、UI/Cre、DII 値と新生児の血液 TSH、FT4 値との有意な相関は認められなかった。

まとめ

今年度は母乳中ヨウ素の ICP-MS による測定方法を確立し、さらに産褥期の母乳中ヨウ素濃度の変化を示した。日本人母乳中のヨウ素濃度についての近年の報告は少ない。我々の前回の報告⁶⁾では、95 例において産後平均 4.3 日の中央値は 138 $\mu\text{U/mL}$ であったが、今回、さらに症例を増やし、測定感度の優れた ICP-MS を用いて再測定した結果、平均 3.9 日の中央値は 175.6 $\mu\text{g/L}$ 、約 1 か月後の中央値は 135.3 $\mu\text{g/L}$ であった。ヒト母乳中ヨウ素についての Dror らによる 2018 年の総説¹³⁾によると、ヨウ素濃度は初乳で最も高く、その後、授乳期を通して下降する。高濃度のヨウ素を含むサプリメントを使用している場合は母乳ヨウ素濃度が高くなるが、食塩にヨウ素を添加していない国においてヨウ素サプリメントを使用していない場合は $< 100 \mu\text{g/L}$ である。出生後 6 か月間の母乳ヨウ素濃度は 150 $\mu\text{g/L}$ が乳児のヨウ素必要量を充足し、ヨウ素欠乏症を予防できる。今回の結果について母乳中、尿中ヨウ素濃度、食事調査によるヨウ素摂取量を総合的に評価すると、横浜市内在住の対象例の授乳婦のヨウ素摂取量は不足か不足に近いものと評価される。すなわち、ヨウ素充足国である日本においても、授乳婦のヨウ素摂取状況、乳児への影響を調査する必要がある。

本研究課題の上記 2)、3) については今後、方法 2 と 3 によって母体のヨウ素摂取量と新生児の血液 TSH、FT4 値との関連を検討する。

謝辞

母乳中ヨウ素測定にあたり、帝京大学小児科学講座三牧正和教授、同中央機器室・室員のご協力に深謝いたします。

文献

1. Zimmermann MB, Boelaert K 2015 Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:286-295.
2. Harada S, Ichihara N, Arai J, Honma H, Matsuura N, Fujieda K 1994 Influence of iodine excess due to iodine-containing antiseptics on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Hokkaido Prefecture, Japan. *Screening* 3, 115-123.
3. Nagasaki K, Minamitan K et al. 2015 Guidelines for Mass Screening of Congenital Hypothyroidism (2014 revision). *Clinical Pediatric Endocrinology* 24(3):107-133.
4. Irie M, Enomoto K, Naruse H 1976 Measurement of thyroid-stimulating hormone in dried blood spot. *Lancet* 2(7947):1233-1234.
5. 特殊ミルク共同安全開発委員会広報部会編、先天性代謝異常等検査実施状況（平成30年度）（厚生労働省子ども家庭局母子保健課報告）2019 特殊ミルク情報 55, 100-103. 恩賜財団母子愛育会, 東京. <http://www.boshiaiikukai.jp/img/milk/R02/kensajokyoH30.pdf> 2021年3月アクセス
6. 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. *日臨栄会誌* 34:18-28.
7. 日本マススクリーニング学会、新生児スクリーニング実施状況調査結果、新生児マススクリーニング全体集計（2019年度結果）
[https://www.jsms.gr.jp/download/NBS_All_Result_Report%20\(2019%20Result\).pdf](https://www.jsms.gr.jp/download/NBS_All_Result_Report%20(2019%20Result).pdf)
2021年3月アクセス
8. 布施養善, 伊藤善也, ほか. 2014 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. *成長科学協会平成25年度研究年報* 37:33-48.
9. Fuse Y et al. 2012 Maternal-neonatal relationship of iodine metabolism in perinatal period: Changes in urinary iodine excretion in Japanese mothers and newborn infants. The joint 15th International Congress of Endocrinology and 14th European Congress of Endocrinology (ICE/ECE 2012) Abstract.
10. Ohashi T, Yamaki M, Pandav CS, Karmarkar MG, Irie M 2000 Simple microplate method for determination of urinary iodine. *Clin Chem* 46:529-536.
11. 文部科学省科学技術学術審議会資源調査分科会監修 2016 日本食品標準成分表 2015年版（七訂）分析マニュアル・解説. 建帛社, 東京.
12. 厚生労働省 2019 「日本人の食事摂取基準」策定検討会：「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書（案）2019. <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000491509.pdf> 2021年3月アクセス
13. Dror DK, Allen LH 2018 Iodine in human milk: A systematic review. *Adv Nutr* 9:347S-357S.