

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 新生児 CH マスクリーニングへの母体のヨウ素摂取の影響（陽性率への影響）

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、浦川 由美子
 （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

ヨウ素は甲状腺ホルモンを構成する必須の微量栄養素かつ微量元素である。ヨウ素の欠乏および過剰はいずれも甲状腺機能異常を引き起こす。特に胎児・新生児・乳児においてヨウ素欠乏は永続的な成長発達障害の原因となる¹⁾。小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。

現在の日本では集団としてのヨウ素欠乏症、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⁾、さらにマスクリーニ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のマスクリーニングは日本では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、日本のCH発見率は昭和52年度から平成24年度までは1/3,000人、平成25年度から30年度は1/1,400 - 1,600人、合計発見率は1/2,700人である⁴⁾。

集団のヨウ素栄養状態の評価には学齢期の小児の尿中ヨウ素中央値が一般的に用いられるが、その他に新生児のTSH値、甲状腺容積、血清Thyroglobulin値も広く使われる⁵⁾。日本人のヨウ素摂取量は諸外国からは過剰と看做されていたが、我々が2014 - 2019年に行った全国調査により全体としては適量であること、地域差があることが明らかになった⁶⁾。

研究の目的

研究計画のうち昨年度は下記1について、本年度は下記3について行った。

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 マスクリーニ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

日本マススクリーニング学会のホームページに公表されている 2019 年度 CH マスクリーニング結果⁷⁾ および日本人のヨウ素摂取量全国調査⁸⁾ を基にした。CH マスクリーニング結果には検査実施施設名は公表されておらず、1 年間（4 月から翌年 3 月の年度）の検査数が記載されているので、2019 年 1 月から 12 月の各県の出生数から推測して、県別のヨウ素摂取量と比較した。

1. CH マスクリーニングの検査実施施設は 36 施設であり、3 施設が単一県、6 施設が複数の県の検査を担当している。濾紙血 TSH カットオフ値と再採血率、即精査率との関連を検討した。
2. 群馬、千葉、神奈川、長野、新潟、富山、静岡、大阪、兵庫、広島、島根、香川、大分、長崎、宮崎、鹿児島、沖縄の 17 県について尿中ヨウ素濃度中央値と CH マスクリーニング再採血率を比較した。

結果

1. 全施設の初回濾紙血 TSH カットオフ値は 8 - 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ と幅があり、5 施設が 8 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 、6 施設が 9 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 、9.4 $\mu\text{U}/\text{mL}$ と 9.5 $\mu\text{U}/\text{mL}$ が各 1 施設、22 施設が 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ である。即精査の濾紙血 TSH カットオフ値は 15 - 50 $\mu\text{U}/\text{mL}$ であり、30 $\mu\text{U}/\text{mL}$ が 21 施設で最も多い。
2. 再採血率は 0.31 - 2.56%、中央値 1.1%、即精査率は 0.01 - 0.26%、中央値 0.03% である。
3. 濾紙血 TSH カットオフ値と再採血率には相関はないが（図 1 左）、即精査率とは弱い負の相関を認めた（図 1 右）。

図 1 TSH カットオフ値と再採血率（左）と即精査率（右）との関連

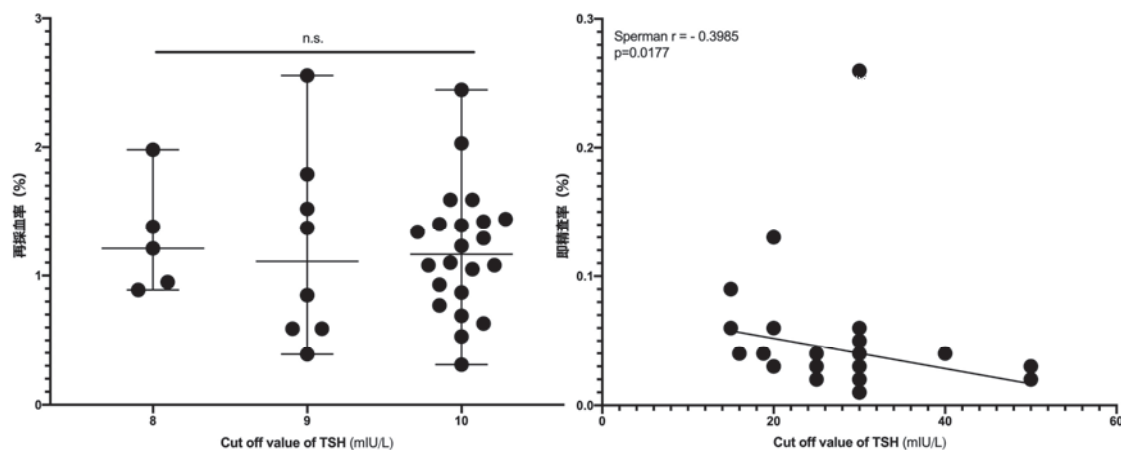
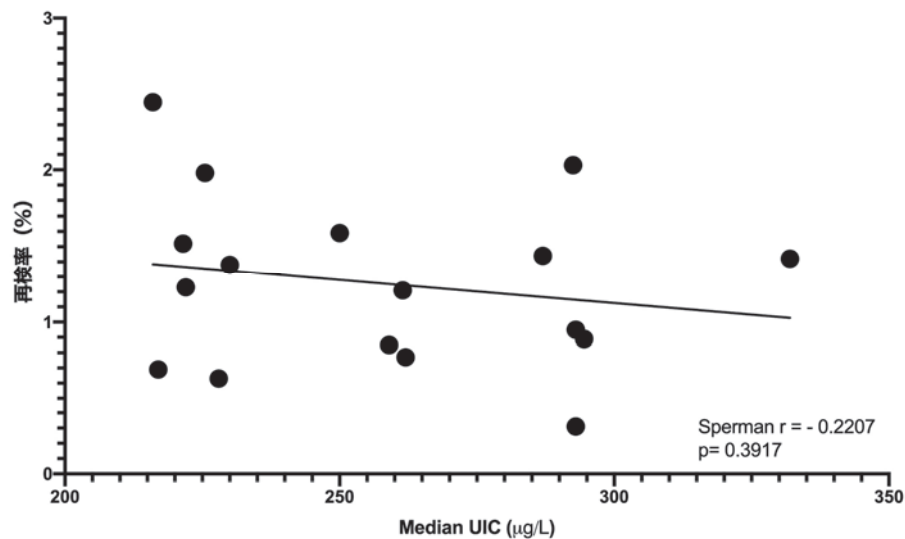


図2 県別の尿中ヨウ素中央値とCHスクリーニング再検率との関連



4. 17県の尿中ヨウ素濃度中央値は216 – 332 $\mu\text{g/L}$ (中央値259 $\mu\text{g/L}$)、CHマススクリーニング再検率は0.31 – 2.45%であり、両者に有意な相関は認められなかった。

考案

昨年度の本研究は母乳中ヨウ素の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。本年度はCHスクリーニング再検率とヨウ素摂取量との関連を検討した。

集団のヨウ素摂取量の評価において新生児TSHのカットオフ値5 mIU/L以上が人口の3%以上の場合にヨウ素欠乏とされる⁵⁾。しかし母体の喫煙、妊娠中の体重増加不良、分娩様式、出生体重、採血日齢、測定法、季節性変動などの因子が影響し、最近、このカットオフ値は再評価するべきであると報告されている⁵⁾。ヨウ素摂取過剰については尿中ヨウ素濃度中央値がカットオフ値として定められているが、この値はヨウ素欠乏症の予防には過剰という意味であり、甲状腺機能異常が発症する値ではない。新生児濾紙血TSH値についてはヨウ素摂取過剰の評価には使われていない。

新生児の血液検体は日齢4から6に足蹠外縁部から採血された濾紙血液を用いて行う。初回、再採血時のカットオフ値およびその定め方は各地域によって定められており、全国的に統一されていない⁹⁾。したがって、再検率あるいは即精査率とカットオフ値との相関を評価するのは困難である。さらに今回の検討ではヨウ素摂取量との関連は明らかではなかった。今後はカットオフ値のみではなく、対象地域の新生児血液TSH値の分布(平均値あるいは中央値)と尿中ヨウ素値(ヨウ素摂取量)を比較、ヨウ素摂取量の新生児TSHまたFT4への影響を検討することが必要である。

文献

1. Zimmermann MB, Boelaert K 2015 Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:286-295.

2. Harada S et al. 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, Minamitani K et al. 2015 Guidelines for Mass Screening of Congenital Hypothyroidism (2014 revision). *Clinical Pediatric Endocrinology* 24(3):107-133.
4. 厚生労働省子ども家庭局母子保健課. 2019 先天性代謝異常等検査実施状況 (平成 30 年度). 特殊ミルク情報 55 号 100-103.
5. Eastman CJ, Ma G, Li M. Optimal Assessment and Quantification of Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation:Laboratory and Clinical Methods, Controversies and Future Directions. *Nutrients*. 2019 Oct 5;11(10):2378. doi:10.3390/nu11102378. PMID: 31590373;PMCID: PMC6835375.
6. Fuse Y, Ito Y, Shishiba Y, Irie M. Current iodine status in Japan:A cross-sectional nationwide survey of schoolchildren, 2014-2019. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Dec 22:dgab919. doi:10.1210/clinem/dgab919. Epub ahead of print. PMID: 34935958.
7. 一般社団法人日本マスキリング学会. 先天性代謝異常等検査実施状況. <https://www.jsms.gr.jp/contents04-01-02.html>
8. 布施養善, 他. 2020 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－学童全国調査による日本人のヨウ素摂取状況に関する研究 総括 成長科学協会 2019 年度研究年報 43:53-63.
9. 日本小児内分泌学会マスキリング委員会 日本マスキリング学会. 2021 先天性甲状腺機能低下症マスキリングガイドライン (2021 年改訂版) http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20211027_2.pdf