

日本人成人のヨウ素摂取量と甲状腺機能との関連について

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

田中卓雄

サヴァイクリニック健診センター

荒田尚子、原田正平

国立成育医療研究センター

研究の背景

ヨウ素は人体に必須の微量元素の一つで甲状腺ホルモンの主要な構成要素であり、ヨウ素の欠乏および過剰はともに甲状腺機能の異常を主徴とする様々な疾患の原因となる。ヨウ素はそのほとんどが食品から摂取され、わが国では古来より海藻類、魚類を日常的に摂取する習慣から一部の地域を除いてヨウ素欠乏症は存在しないと考えられている。近年、ヨウ素が多く含まれる加工食品が大量に消費されていることから、ヨウ素が過剰に摂取されている可能性が推測されているが、全国的な調査はおこなわれていない。外国での疫学的研究ではヨウ素過剰により自己免疫性甲状腺疾患の頻度が増すことが報告されているが、日本でも同様であるかは明らかではない。

厚生労働省による食事摂取基準2010年版では成人の1日あたりのヨウ素摂取量の推定平均必要量は $95\mu\text{g}$ 、推奨量は $130\mu\text{g}$ 、耐容上限量は 2.2mg とされている。これらの基準の算定にあたっては、日本人のデータがないものについては欧米でおこなわれた研究の結果をあてはめている¹⁾。

栄養素摂取量の推定方法は直接的には食事調査による方法、間接的には目的とする栄養素の生体指標を測定する方法があり、ヨウ素の生体指標は尿中ヨウ素濃度である。我々はすでに小児、妊産婦の尿中ヨウ素濃度を測定し、甲状腺機能との関連を報告した²⁾。さらに日本人を対象としたヨウ素摂取量についての食事調査法を開発し、妊産婦を対象について妥当性を検討した³⁾。本研究の目的は次の2点である。

- 1) 日本人成人のヨウ素摂取量の現状と甲状腺機能との関連を明らかにすること
- 2) ヨウ素摂取量についての食事調査法の確立：我々が開発したヨウ素摂取量調査を改訂し、成人を対象にその妥当性を検討すること

対象と方法

対象：2010年7月から10月までに神奈川県横浜市保土ヶ谷区健康診断施設であるサヴァイクリニックにおいて健康診断（特定健康診査、雇入時健康診断、定期健康診断、人間ドックなど）を受けたもののうち既往歴、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ものを対象とした。血液および尿検体は健康診断のために採取した検体の残りを使用した。

方法：

- ①対象を男女別に20-39歳、40-59歳、60歳以上の3群の年齢群に分け、各群50例、合計300例を目標とした。

②受診時に随時尿を採取し、ヨウ素とクレアチニン濃度を測定するまで -40°C で凍結保存した。尿中ヨウ素濃度はAPDM (ammonium persulfate digestion on microplate) 法を用いた⁴⁾。本法の測定感度は $1.39\ \mu\text{g}/\text{dL}$ で、測定間誤差は4.8-5.9%、測定内誤差は15%未満である。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 $\mu\text{g}/\text{L}$ およびクレアチニン $1\ \text{g}$ あたりに換算して $\mu\text{g}/\text{gCre}$ とあらわした。

③35歳以上の全例において血清TSH, FT4値を測定した。血清TSHあるいはFT4値が基準値外の症例について3種類の甲状腺自己抗体 (TPOAb、TgAb、TRAb) を測定した。すなわち血清TSHが $0.5\ \mu\text{IU}/\text{mL}$ 未満の場合は血清TRAbを、 $5\ \mu\text{IU}/\text{mL}$ 以上の場合はTPOAbとTgAbを測定した。またFT4値が $0.9\ \text{ng}/\text{dL}$ 未満の場合はTPOAbとTgAbを、 $1.7\text{ng}/\text{dL}$ 以上の場合はTPOAbとTgAbを測定した。随時尿中のヨウ素とクレアチニン濃度を測定した。

④改訂版ヨウ素摂取量調査票 (質問紙法による食物摂取頻度調査) 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。

⑤改訂版ヨウ素摂取量調査票 (質問紙法による食物摂取頻度調査) の再現性と妥当性を検討した。再現性は9例の健康人 (男性3名、女性6名) に12週間の期間において2度、調査法を記入させて検討した。妥当性は全症例を対象に尿中ヨウ素濃度との相関をみた。

⑥尿中ヨウ素濃度および我々の質問紙法によって推測した1日ヨウ素摂取量は正規分布しないことが知られているので、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)。男女別の尿中ヨウ素濃度の平均値はUnpaired t testを用いて比較した。

結果

1. 研究対象期間に健康診断をおこなったのは1,085名で、そのうち331例 (30.5%) が研究に参加することに同意した。年齢は16から73歳、平均 (標準偏差) は47.8 (12.2) 歳である。男性は190名、女性は141名である。

2. 対象例の健康状態

全体の18.1% (331名中60名)、男性190名中45名 (23.7%)、女性141名中15名 (10.6%) が何らかの疾患を有しており、高血圧が30名 (男性27名、女性3名) と最も多い。

常用薬を使用しているのは73名 (22.1%)、男性52名、女性21名であるが、甲状腺機能およびヨウ素代謝に影響を及ぼす薬剤を服用している例はなかった。

3. 甲状腺機能および甲状腺自己抗体陽性率

(1) 268例において血清TSH, FT4値を測定した。血清TSHが $0.5\ \mu\text{IU}/\text{mL}$ 未満は8名 (男性7名、女性1名)、 $5\ \mu\text{IU}/\text{mL}$ 以上は9例 (男性5名、女性4名) であった。血清FT4値が $0.9\text{ng}/\text{dL}$ 未満は男性1例、 $1.7\text{ng}/\text{dL}$ 以上は男性8例であった。血清TSHとFT4値の両者が基準値外の症例はなかった。

(2) 血清TSH, FT4値が基準値外の26例において甲状腺自己抗体を測定した。血清TSHが $0.5\ \mu\text{IU}/\text{mL}$ 未満の8名はすべてTRAbが陰性であった。血清TSHが $5\ \mu\text{IU}/\text{mL}$ 以上の9例のうち、1

例（男性）がTPOAbとTgAb、他の1例（男性）がTPOAbが陽性であった。血清FT4値が0.9ng/dL未満の1例はTPOAbとTgAbは陰性であった。血清FT4値が1.7ng/dL以上の8例（すべて男性）のうち3例がTRAbが陽性であった。

4. 尿中ヨウ素濃度

(1) 全体および男女別の尿中ヨウ素濃度

随時尿の尿中ヨウ素濃度は25 μ g/Lから16.8mg/L、中央値は213.0 μ g/Lであった。男性と女性で尿中ヨウ素濃度の中央値はほぼ同じであった。

	n	Median (μ g/L)	25%, 75% Percentile (μ g/L)	Range (μ g/L)	Geometric mean (μ g/L)	Lower 95%CI (μ g/L)	Upper 95%CI (μ g/L)
Total	325	213.0	126.0, 425.0	25.0-16800	259.6	228.5	288.4
Male	186	213.0	126.8, 405.8	33.0-12100	259.6	223.4	301.8
Female	139	212.0	120.0, 441.0	25.0-16800	252.9	210.5	303.8

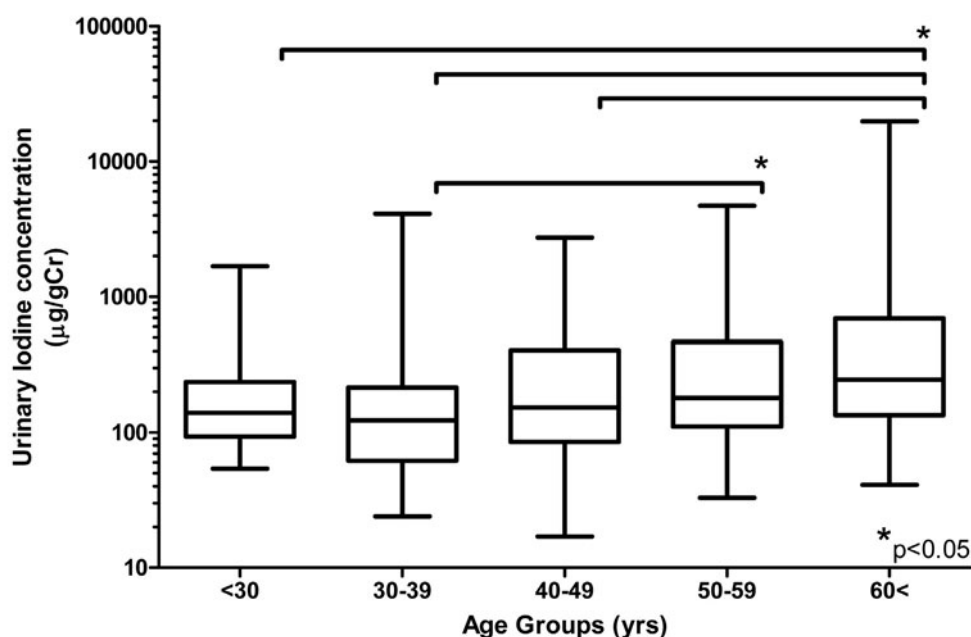
クレアチニン補正した尿中ヨウ素濃度は17 μ g/gCreから19.8 μ g/gCre、中央値は167.5 μ g/gCreであった。女性の尿中ヨウ素濃度の中央値は男性よりやや高いが、有意差はない。

	n	Median (μ g/g)	25%, 75% Percentile (μ g/g)	Range (μ g/g)	Geometric mean (μ g/g)	Lower 95%CI (μ g/g)	Upper 95%CI (μ g/g)
Total	325	167.5	96.0, 385.5	17.0-19800	207.4	184.3	233.5
Male	186	161.5	94.0, 356.3	17.0-5960	195.0	167.8	226.5
Female	139	181.0	97.0, 451.0	24.0-19800	225.3	186.2	272.6

尿中ヨウ素濃度が100 μ g/L未満の症例は48例、14.8%であり、男性は23例、12.4%、女性25例、17.9%であった。また尿中ヨウ素濃度が1mg/L以上の症例は45例、13.8%であり、男性は30例、16.1%、女性15例、10.8%であった。

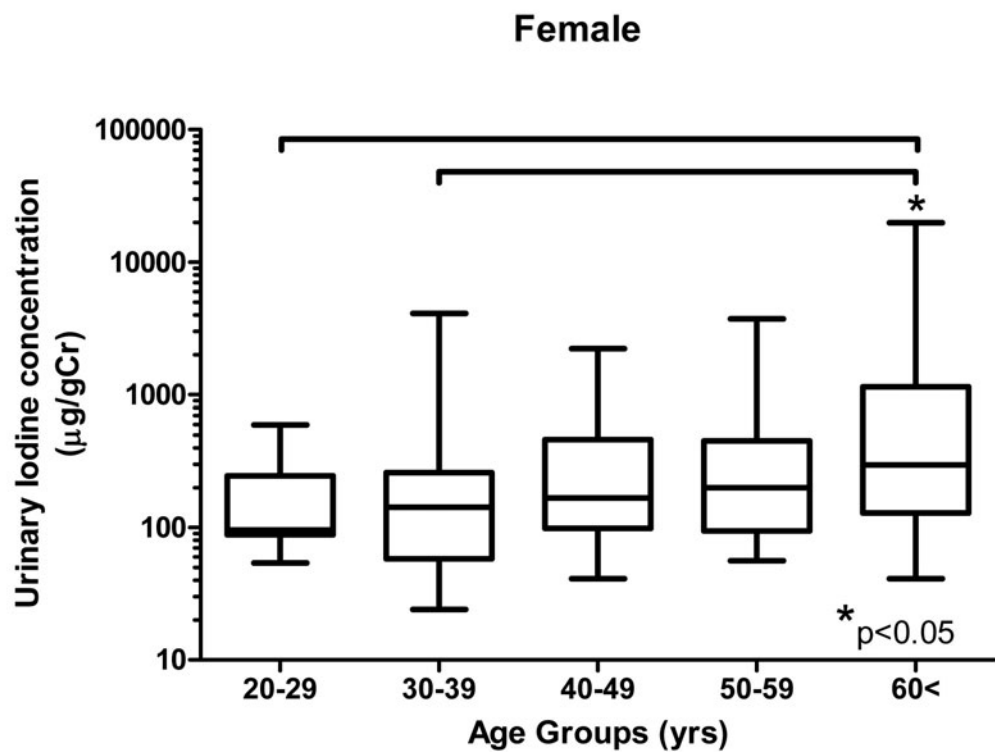
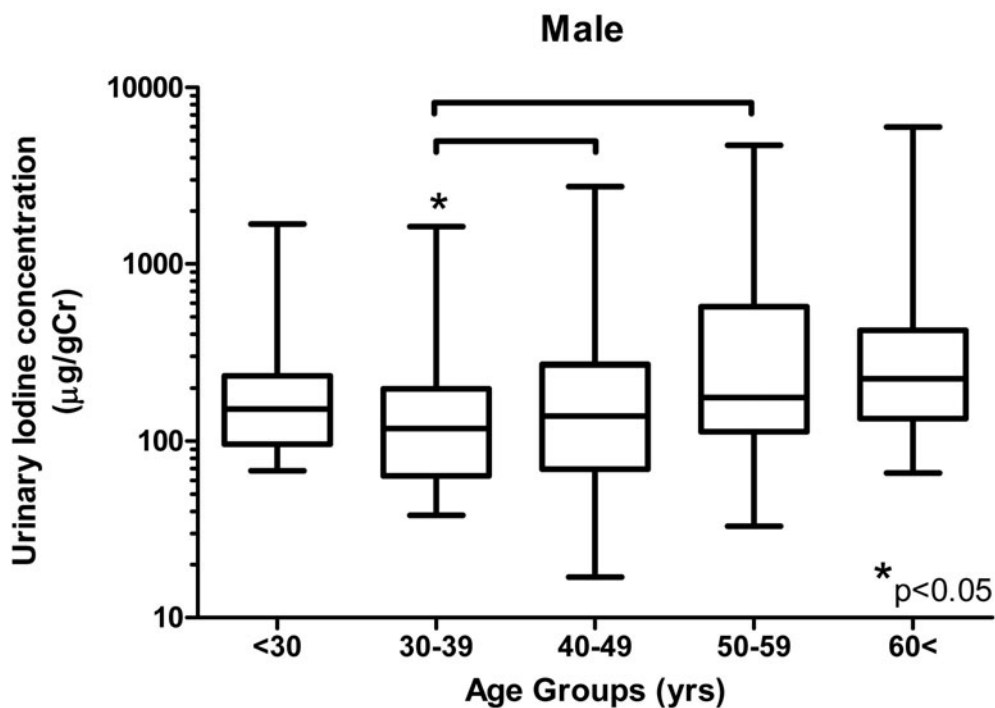
(2) 年齢別の尿中ヨウ素濃度

年齢別にクレアチニン補正した尿中ヨウ素濃度を対数変換し、平均値を比較すると、加齢とともに尿中ヨウ素排泄量は増加する。



(3) 年齢別および男女別の尿中ヨウ素濃度

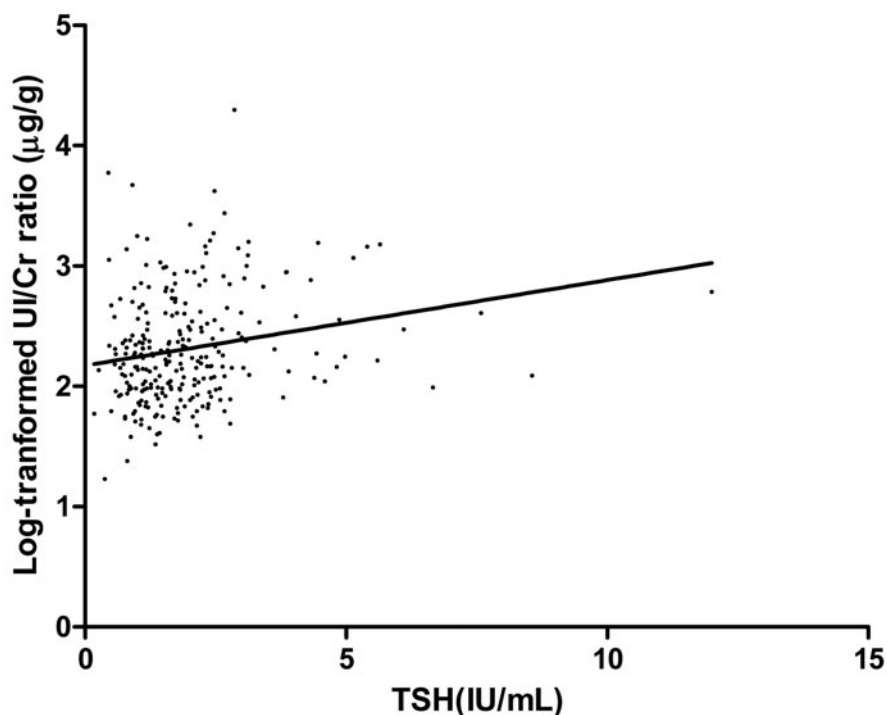
クレアチニン補正した尿中ヨウ素濃度は男性では30代、40代が50代より低く、女性では20代、30代が60代より低い。



(4) 年齢群毎に尿中ヨウ素濃度を男性と女性とで比較したが、どの年齢群においても男女間の平均値に有意差は認められなかった。

(5) 尿中ヨウ素排泄量と甲状腺機能との関連

血清TSH値は対数変換した尿中ヨウ素濃度値（クレアチニン補正值）と有意な正の相関を示した（Pearson $r=0.2089$, 95% confidence interval : 0.08998 to 0.3220, $P=0.0007$ ）。しかし血清FT4と尿中ヨウ素濃度値との間には相関は認められなかった。



しかし血清TSH値が<0.5IU/mL（8例）、0.5-5IU/mL（245例）、>5IU/mL（9例）の3群の尿中ヨウ素濃度の中央値は、それぞれ177.0、172.0、406.0 $\mu\text{g/gCre}$ と>5IU/mLの例で尿中ヨウ素濃度が高いが、統計学的には有意差は認めない。さらに血清FT4が<0.9ng/dLは1例のみであるので、0.9-1.7IU/mL（253例）、>1.7ng/dL（8例）の2群の尿中ヨウ素濃度を比較すると、それぞれの中央値は172.0、370 $\mu\text{g/gCre}$ であり、統計学的な有意差は認めない。

(6) 改訂ヨウ素摂取量調査票による1日ヨウ素摂取量と摂取源

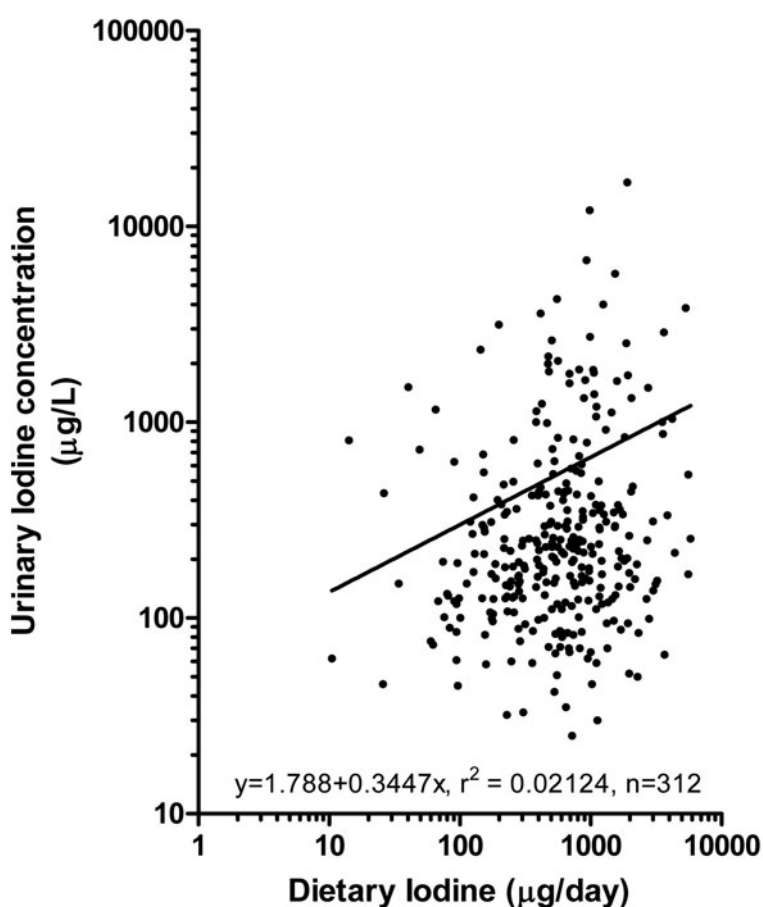
1日ヨウ素摂取量は9.6 μg から5.3mgで中央値は553.8 μg であり、女性の方が男性よりやや多いが、有意差は認められなかった。

	n	Median ($\mu\text{g/day}$)	25%, 75% Percentile ($\mu\text{g/day}$)	Range ($\mu\text{g/day}$)	Geometric mean ($\mu\text{g/day}$)	Lower 95%CI ($\mu\text{g/day}$)	Upper 95%CI ($\mu\text{g/day}$)
Total	316	553.8	288.6, 975.4	9.6-5332	444.5	499.3	560.8
Male	177	533.7	264.3, 952.3	9.6-5138	499.7	427.9	583.6
Female	139	564.6	239.1, 1036	13-5332	498.7	418.2	594.8

総ヨウ素摂取量に占める摂取源の割合を求めると、原材料的食品が86.5%、加工食品が13.5%である。原材料的食品のうち海藻類は80.6%、魚介類は5.9%であり、各食品群の比率には男女差、年齢群差は認められなかった。

(7) 改訂調査票の妥当性と再現性の検討

妥当性について、本研究の対象312例において本調査票によって推定した1日ヨウ素摂取量と尿中ヨウ素濃度との相関を検討し、両者は有意な相関を示した。Spearmanの順位相関係数は $r = 0.1643$ (95% 信頼区間0.05096 to 0.2735)、 $P = 0.0036$ である。再現性について36食品のうち21食品 (58.3%) が有意な相関係数を示した (0.413から0.90、平均0.575)。1日ヨウ素摂取量についての相関係数は0.443であった。改訂調査票の妥当性と再現性については別途、詳細に報告する。



考案

日本人のヨウ素摂取量についての全国的な疫学調査は報告されていない。成人の尿中ヨウ素排泄量について1980年代までの文献的考察によれば、1日平均1 - 4 mgと推定されている⁵⁾。1990年代の疫学的調査の報告では、今野ら⁶⁾は北海道沿岸部と札幌市で5,171名の成人を対象にヨード摂取量と甲状腺機能異常の頻度との関係を調査し、両地域の尿中ヨウ素濃度の平均値はそれぞれ3,405 $\mu\text{g/L}$ および3,151 $\mu\text{g/L}$ で差がなく、過剰ヨード摂取が甲状腺機能異常の頻度や甲状腺自己抗体の

保有率に与える影響は明かではなかった。Nagataら⁷⁾は沖縄(150例)、山形(20例)、神戸(54例)、長野(80例)において早朝尿中ヨウ素濃度を測定し、平均値はそれぞれ1,480、1,620、1,200、810 $\mu\text{g/L}$ であった。

近年の報告では馬場ら⁸⁾は定期健康診断時に神戸大学の18-22歳の学生3,350名(男性1,731名、女性1,624名)の尿中ヨウ素濃度を我々と同じ方法で測定した。中央値は241.0 μg であり、男性は262 μg 、女性は225 μg で差がなかった。また尿中ヨウ素が100 $\mu\text{g/L}$ 未満は9%、1 mg/L以上は12%であった。今回の我々の結果では平均47.8歳の成人の尿中ヨウ素濃度は中央値が213.0 $\mu\text{g/L}$ 、100 $\mu\text{g/L}$ 未満は14.8%、1mg/L以上は13.8%であり、馬場らの報告と近い値であった。また従来から報告されているように成人では年齢とともに尿中ヨウ素排泄量が増加していくことが認められた。尿中ヨウ素値についての90年代の報告は近年の報告と比較して、著しく高値であり、その理由は不明であるが、様々な要因が関与しているものと推定される。例えば調査地域、調査実施時期(季節変動の影響)、調査対象の選択方法、尿検体採取時のヨード汚染の可能性、ヨード測定法の差異(90年代の報告は選択電極法を用いていることが多い)などが考えられる。調査地域ごとのヨウ素摂取量の差について長瀧はヨウ素含有量の最も多い昆布が7-8世紀から北海道から日本列島の南へ伝わっていく歴史的経過(Konbu Road)が関与していることを示唆している⁹⁾。また昆布の消費量から海藻類からのヨウ素摂取量を一日1.2mgと推定している¹⁰⁾。今回のヨウ素摂取量調査票による1日ヨウ素摂取量は約0.5mgであり、さらにヨウ素摂取源として加工食品の割合が増えていると思われる。今後、ヨウ素摂取量についての全国的な規模の調査が必要である。

世界のヨウ素栄養状態についてはWHOの集計があるが、データの全くない国(日本も含まれる)、データの不十分な国も多い¹¹⁾。米国では1971年よりヨウ素栄養についての全国的なモニタリングがおこなわれている。2005-2006年および2007-2008年の米国の一般人口の尿中ヨウ素の中央値は164 $\mu\text{g/L}$ (95%CI 154-174) および164 $\mu\text{g/L}$ (95% CI 154-173) であり、ヨウ素摂取量はadequateであるが、妊産婦は125 $\mu\text{g/L}$ (95% CI 86-198) と必要量を満たしていない可能性が指摘されている¹²⁾。

国あるいは地域でのヨウ素栄養状態の評価には学齢期の小児を対象に、一定の疫学的調査のプロトコールを使用することをWHO/ICCIDDが推奨し、そのうち特に尿中ヨウ素濃度の中央値が最も有効な評価指標である¹³⁾。著者らがこれに従って2002年に東京で6-12歳の学童654名を対象におこなった調査では随時尿中のヨウ素の中央値は281.6 $\mu\text{g/L}$ で、同時期にWHOのZimmermannら¹⁴⁾が北海道の中標津でおこなった同様な調査(310名の学童)では尿中ヨウ素濃度の中央値は288 $\mu\text{g/L}$ であり、我々の結果と非常に類似した値であった。WHO/ICCIDD基準では日本はMore than adequateに分類されるが、このことは日本人がヨウ素過剰摂取による甲状腺機能障害の危険があることを意味するのではない。More than adequateはヨウ素欠乏症地域がヨウ素添加塩などで欠乏状態が改善しつつある状況下での甲状腺機能障害の危険性をあらわしている。

今回の結果では血清TSH値と尿中ヨウ素濃度は正の相関を示したが、血清TSH、FT4が正常範囲内の例と逸脱する例の尿中ヨウ素濃度には差は認められない。すなわち、健常成人では今回示されたヨウ素摂取量では甲状腺機能は正常範囲内の変化を示すものと考えられる。

我々はヨウ素摂取量を直接推定するためにFFQを用いた食事調査表を開発し、2005-2006年に妊婦（646例、平均30.9歳）、褥婦（221例、平均31.0歳）、健康婦人（31例、平均45.7歳）を対象に1日ヨウ素摂取量を推定したところ、それぞれの中央値は742.0 μg 、935.9 μg 、931.1 μg であった³⁾。改訂前の調査表ではBioavailability (0.92) を考慮していないので、再計算すると非妊女性の中央値は856.6 $\mu\text{g/L}$ となる。今回、改訂した食事調査表を用いて健康非妊婦人（平均年齢47.5歳）を対象に調査したところヨウ素摂取量の中央値は564.6 μg であった。2つの研究の調査時期、対象は異なるが、改訂版を用いた場合にはヨウ素摂取量が34%減少して計算された。尿中ヨウ素の中央値は前回は209.99 $\mu\text{g/L}$ 、今回は210.2 $\mu\text{g/L}$ とほぼ同じであるので、今回の改訂調査表の精度はやや改善されているとも考えられる。また改訂調査表の妥当性と再現性は良好であることが示され、今後の疫学的調査に適用することが可能であると思われる。

参考文献

1. 「日本人の食事摂取基準」(2010年版) (2011) 厚生労働省ホームページ
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/sessyu-kijun.html>
2. Fuse Y, et al. (2007) Smaller thyroid gland volume with high urinary iodine excretion in Japanese schoolchildren: Normative reference values in an iodine-sufficient area and comparison with the WHO/ICCIDD reference. *Thyroid* 17:145-155
3. 布施養善ほか (2011) 食物からのヨウ素摂取量を推定するための食物摂取頻度調査票作成の試み. *日本臨床栄養学会雑誌* 32:147-158
4. 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
5. 山本通子他 (1979) 日本人のヨード摂取量 医学のあゆみ 108:53-56
6. 今野則道ほか (1994) 北海道在住成人における甲状腺疾患の疫学的調査 - ヨード摂取量と甲状腺機能との関係 北海道医学雑誌 69:614-626
7. Nagata K, et al. (1998) Urinary iodine and thyroid antibodies in Okinawa, Yamagata, Hyogo, and Nagano, Japan: The differences in iodine intake do not affect thyroid antibody positivity. *Endocrine Journal* 45:797-803
8. 馬場久光ほか (2007) 大学生における尿中ヨード排泄量, 定期健康診断時の尿を用いた大規模スクリーニング調査 日本内分泌学会雑誌 83(2):347
9. 長瀧重信 (2007) 日本における昆布摂取量 日本内分泌学会雑誌 83(2):347
10. Nagataki S. (2008) The average of dietary Iodine Intake due to the ingestion of seaweeds is 1.2 mg/day in Japan. *Thyroid* 18:667-668
11. Summary tables and maps on iodine status worldwide(2011). World Health Organization (WHO) ホームページ
http://www.who.int/vmnis/database/iodine/iodine_data_status_summary/en/index.html
12. Caldwell KL, et al. (2011) Iodine status of the U.S. population, National health and nutrition examination survey, 2005-2006 and 2007-2008. *Thyroid* 21: 419-427

13. Delange F, et al.(2002) Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. Bulletin of the World Health Organization, 80:633-636
14. Zimmermann MB, et al. (2004) New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. Am J Clin Nutr. 79:231-7