

# 先天性甲状腺機能低下症スクリーニング精密検査時の 尿中ヨードについて

藤倉かおり 山岸卓弥 田上泰子 吉永美和 野町祥介  
東田恭明 三觜 雄 矢野公一\*1 福士 勝\*2 母坪智行\*3 田島敏広\*4

## 要 旨

ヨードが先天性甲状腺機能低下症スクリーニングに及ぼす影響を調べるため、スクリーニングで要精密検査となった児とその母親の初診時の尿中ヨード濃度を測定し、その測定データと診断結果を照合するとともに、対照群と比較した。対象期間に精密検査医療機関を受診した児のうち30名が先天性甲状腺機能低下症または潜在性甲状腺機能低下症として治療中または経過観察中であり（永続性群）、26名は一過性甲状腺機能低下症または一過性高TSH血症であった（一過性群）。児の尿中ヨードは、対照群（49名）に対して永続性群と一過性群では有意に高かったが、永続性群と一過性群の間には有意差は認められなかった。永続性群の母親23名と一過性群の母親19名、および対照群の母親49名における尿中ヨードの比較では、いずれの群間でも有意差は認められなかった。スクリーニングで要精密検査となった児が永続的な甲状腺機能低下症であるか一過性の症例であるかを初診時の尿中ヨード値から推定することは難しいと考えられた。

## 1. 緒 言

先天性甲状腺機能低下症(CH)スクリーニングで見つかる一過性甲状腺機能低下症の要因のひとつにヨード過剰がある。ヨードが過剰になると Wolff-Chaikoff 効果により甲状腺ホルモン生合成が阻害される<sup>1)</sup>。健康な成人ではエスケープ現象により甲状腺機能は正常に保たれる<sup>2)</sup>が、胎児や新生児ではその仕組みがうまく働かず甲状腺機能が低下状態になりやすい。

一過性であっても甲状腺機能が低下状態であることにはかわりはないため、当分の間は甲状腺ホルモン補充治療が必要<sup>3)</sup>となり、3歳以降に行われる甲状腺系の再評価や病型診断により正常と診断されるまで治療が継続される場合も少なくない。スクリーニング陽性例の精密検査医療機関初診時に尿中ヨードの測定を行うことで、一過性の甲状腺機能低下を

推測できるならば、休薬や病型診断の時期を早めるための良い指標になることが期待される。

そこで今回、初診時の尿中ヨード測定がその後の診断に有用かどうかを調べることを目的に、スクリーニングで要精密検査となった児とその母親の初診時の尿中ヨード濃度を測定し、その測定データと診断結果を照合する疫学的検証を実施したので報告する。

また、本研究を行うにあたって、対照となる健常児における尿中ヨードの検討も行ったので合わせて報告する。

## 2. 方 法

### 2-1 対象

#### (1) 健常新生児と母親の尿中ヨード濃度の検討

NTT東日本札幌病院産婦人科にて出生した生後4～

\*1 元衛生研究所長、現札幌市保健福祉局医務監      \*2 元衛生研究所保健科学課長、現札幌IDL      \*3 元NTT東日本札幌病院小児科、現さっぽろ小児内分泌クリニック      \*4 元北海道大学病院小児科、現自治医科大学とちぎ子ども医療センター

6日目の児とその母親のうち、保護者から本研究に対する同意が得られた児と母親49組を対象として、産後4~6日目に児と母親から採取した尿についてヨード濃度を測定した。

また、児の母親のヨード摂取状況についてアンケートにより確認した。

## (2) スクリーニング陽性例とその母親の検討

札幌市の新生児スクリーニングにおいてCH疑いで要精密検査となり、北海道大学病院小児科またはNTT東日本札幌病院小児科を受診した児（2005年1月から2013年3月の期間に出生）とその母親を対象とした。

精密検査受診時に児とその母親の採尿とろ紙血への採血を行い、その検体についてろ紙血中の甲状腺刺激ホルモン（TSH）、遊離サイロキシン（FT4）、尿中のヨード濃度を測定した。

児の診断結果については、年に1回、担当医への調査票により確認した。CHまたは潜在性甲状腺機能低下症と診断されて治療を受けているが病型診断未実施のものは、病型診断が行われるまで翌年以降も調査対象として継続して確認を行った。

診断名が新生児バセドウ病、中枢性甲状腺機能低下症、および非甲状腺疾患の場合は、解析対象から除外した。

CHまたは潜在性甲状腺機能低下症の症例をまとめて永続性群、一過性甲状腺機能低下症または一過性高TSH血症の症例をまとめて一過性群、2-1(1)の健常児のデータを対照群として解析を行った。転居などにより調査の継続が困難となった場合についても解析対象から除外した。

## 2-2 測定方法

### (1) 尿中ヨードの測定

ICP発光分光分析法（Ultima2、JOBIN YBON社/堀場製作所）によりヨード濃度、HPLC法によりクレアチニン濃度を測定し、尿中ヨード濃度はクレアチニン補正值（ $\mu\text{g}/\text{mgCre}$ ）で表示した。

### (2) 甲状腺機能関連ホルモンの測定

ろ紙血中のTSH及びFT4はエンザプレートNeo-TSH

及びエンザプレートN-FT4（いずれもシーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社製）によるELISA法により測定した。単位は、TSHが $\mu\text{U}/\text{ml}$ （全血値）、FT4が $\text{ng}/\text{dl}$ （血清値）とする。

## 2-3 統計処理

統計処理にはExcel 2016（マイクロソフト社）またはStatFlex Ver. 6.0（アーテック社）を使用した。有意差検定はStatFlex Ver. 6.0を使用した。

## 2-4 倫理的配慮

本研究の実施期間中である2008年より、当所ではヒトを対象とする医学研究を実施するための体制整備が行われた。それに伴い、本研究においても下記のとおり、被検者の文書に基づく同意を取得する体制を整備した。

### (1) 健常新生児と母親の検査データ利用に関するインフォームドコンセント

NTT東日本札幌病院医師が対象者に対して、研究の主旨と協力依頼内容について説明文書を用いて出産後・退院前に説明し、同意の場合は対象者が同意文書に署名した。

当該デザインによる研究の実施にあたっては2009年7月の倫理審査委員会において、承認を受けた。

### (2) 精査対象児と母親の検査データ利用に関するインフォームドコンセント

対象者が受診した医療機関において、医師が説明文書を用いて母親に対して研究の主旨について説明した。対象者が同意する場合は、承諾書に署名した。

当該デザインによる研究の実施にあたっては2008年6月の倫理審査委員会において、承認を受けた。

表1 児と母親の尿中ヨードと甲状腺機能検査データ

分類	児						母				
	ヨード ( $\mu\text{g}/\text{mgCre}$ )		TSH ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )	FT4 ( $\text{ng}/\text{dl}$ )	検査時 日齢	人数	ヨード ( $\mu\text{g}/\text{mgCre}$ )		TSH ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )	FT4 ( $\text{ng}/\text{dl}$ )	人数
	平均 $\pm$ SD	中央値	中央値	中央値	平均 $\pm$ SD		平均 $\pm$ SD	中央値	中央値	中央値	
永続性群	12.4 $\pm$ 22.8	4.2	25.9	1.06	20.4 $\pm$ 5.6	30	0.6 $\pm$ 0.7	0.3	0.7	0.91	23
一過性群	15.1 $\pm$ 28.2	5.0	11.8	1.17	22.3 $\pm$ 5.9	26	3.2 $\pm$ 10.1	0.3	0.6	0.94	19
対照群	3.5 $\pm$ 6.8	1.2	1.8	1.76	5.0 $\pm$ 0.3	49	0.8 $\pm$ 0.9	0.6	-	-	49

### 3. 結果

#### 3-1 健常新生児と母親の尿中ヨード濃度

##### (1) 健常新生児と母親の尿中ヨード濃度

健常新生児 49 名の尿中ヨード平均は 3.5、中央値は 1.2、98 パーセンタイル値は 17.1  $\mu\text{g}/\text{mgCre}$  であった。母親の尿中ヨード平均は 0.8、中央値は 0.6、98 パーセンタイル値は 2.6  $\mu\text{g}/\text{mgCre}$  であった。

健常新生児とその母親の尿中ヨード濃度の 98 パーセンタイル値より、健常新生児と母親の尿中ヨード濃度の基準値はそれぞれ  $< 17 \mu\text{g}/\text{mgCre}$ 、 $< 2.6 \mu\text{g}/\text{mgCre}$  と設定した。

児の新生児スクリーニングのろ紙血中 TSH と、児及び母の尿中ヨードとの間に相関は見られなかった。

##### (2) 造影剤によるヨード暴露と母児の尿中ヨード

対象とした 49 名の母親のうち、今回の妊娠前に子宮卵管造影検査を受けていたのは 6 名 (A 群) であった。A 群の児と母親の尿中ヨード平均はそれぞれ 10.8、1.8  $\mu\text{g}/\text{mgCre}$  であり、3-1(1) で設定した基準

値 17、2.6 を上回っていたのはそれぞれ 1 名 (42.5、5.0) のみであった。一方、子宮卵管造影検査を受けたことが無いのは 32 名 (B 群) であり、B 群の児と母親の尿中ヨード平均はそれぞれ 2.5、0.6  $\mu\text{g}/\text{mgCre}$  であった。B 群の児と母親のうち、尿中ヨードが基準値を超えた人はいなかった。A 群と B 群の母児のヨードについて Welch の t 検定を行ったところ、有意差は認められなかった ( $P > 0.1$ )。

#### 3-2 スクリーニング陽性例とその母親の検討

2017 年度までの調査の結果、研究対象のうち永続性群は 30 名、一過性群は 26 名であった。永続性群のうち、CH で治療中のものは 27 名、潜在性甲状腺機能低下症で治療中または経過観察中のものは 3 名であった。病型診断済みのものは 30 名中 16 名であった。一過性群のうち、一過性甲状腺機能低下症は 15 名、一過性高 TSH 血症は 11 名であった。

永続性群、一過性群、および対照群それぞれのヨード測定データを表 1 と図 1 に示す。児のヨード濃度は、永続性群と対照群、および一過性群と対照群との

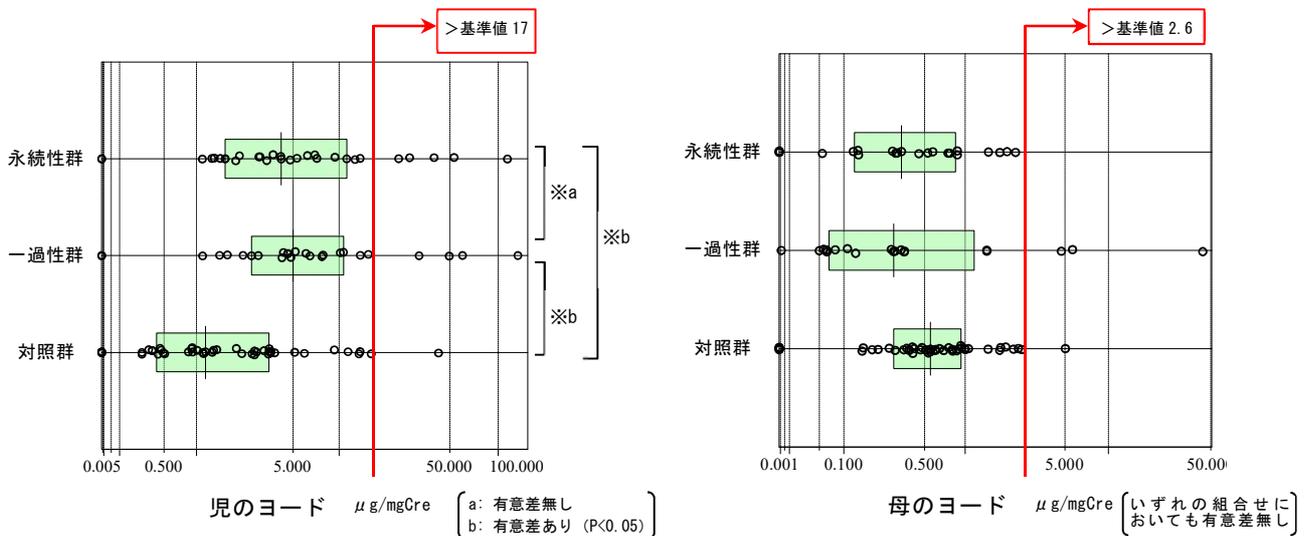


図1 児と母親の尿中ヨード濃度の群間比較

間に有意差が認められたが、永続性群と一過性群の間には有意差は認められなかった。母のヨード濃度については、いずれの群間にも有意差は認められなかった。

児ヨード高値者の内訳について表 2 に示した。基準値以上であったのは永続性群で 5 名 (17%)、一過性群で 4 名 (15%)、対照群で 1 名 (2%) であった。スクリーニング陽性例のうちヨード高値であった 9 名のうち 5 名は、ヨードが高値となる要因が不明であった。永続性群でヨード高値であった 5 名のうち 2 名は合成障害、1 名は甲状腺無形成、1 名は異所性甲状腺であった。

## 4. 考 察

### 4-1 ヨード造影剤の影響について

今回行った健常児における検討では、49 名の母親のうち妊娠前に子宮卵管造影検査を受けていた 6 名と過去に受けたことのない 32 名の比較では、母児の尿中ヨード、および甲状腺機能検査値に有意な差は見られなかった。一方、スクリーニング陽性例においては、造影剤の影響によると推測されるヨード高値を示した児が 1 名あったが、その後の精密検査では甲状腺テクネシウムシンチにより甲状腺無形成が疑われ、5 歳となる現在治療中である。この症例の甲状腺機能低下が造影剤の影響による一過性のものであるとは考えにくい。

小田ら<sup>4)</sup>は子宮卵管造影後妊娠の結果出生した児 8 名におけるろ紙血 TSH および FT4 値は対照群と有意差を認めなかったと報告しており、今回の結果と一致している。一方で、ヨード造影剤が妊婦の甲状腺機能に与える影響<sup>5)</sup>や、児に起こる一過性甲状腺機能低下症についての報告<sup>6)</sup>もある。今回の検討で造影検査を受けていても児へ影響が明確には見られなかったことから、影響の有無は、造影検査を受けた母親の甲状腺疾患の既往、使用された造影剤の量、検査を受けた時期と出産までの期間や、造影剤以外のヨード (食品やヨード系消毒剤など) 暴露量のほか、様々な環境要因・遺伝的要因などが重なることで起

こるものと考えられる。

### 4-2 精査時の尿中ヨードと診断について

2011 年 12 月より尿中ヨードの測定が保険収載され、CH マス・スクリーニングガイドライン (2014 年改訂版) においても、スクリーニング陽性例の精密検査初診時の際に必要なに応じて測定を行うこととされている<sup>3)</sup>。尿中ヨード値により一過性の甲状腺機能低下であることを推測できるのであれば休薬や病型診断の時期を早めるための良い指標となると思われるが、実際の効果については明確ではなく、近年の新潟における検討<sup>7)</sup>では、スクリーニングの結果精密検査対象となった児の初診時尿中ヨードと CH の臨床像を検討した結果、初診時の尿中ヨード値のみでは、のちに CH の治療継続が必要か否かの判定は難しいと報告されている。

当所では、CH スクリーニングで要精密検査となった児について、追跡が可能である限り調査を継続して実施している。今回、永続的に治療またはフォローが必要な CH と潜在性甲状腺機能低下症を合わせて永続性群、機能低下が一時的と診断された症例を一過性群と分類して精査時の尿中ヨードの比較を行ったところ、両群間の有意差は認められなかった。

精密検査時の尿中ヨードが高値である場合は、永続的なものではない可能性が高いことを予測して本研究を始めたが、結果は予想に反したものとなった。4-1 でも考察したとおり、児にヨードの影響が出るかどうかは、その他の環境要因、遺伝的要因が重なって起こるものと考えられる。

表 2 児ヨード高値の推測される要因

	人数	推測される要因
永続性群	5 名 (17%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊娠中の過剰な海藻摂取 (1 名)</li> <li>・造影剤の影響 (1 名)</li> <li>・不明 (3 名)</li> </ul>
一過性群	4 名 (15%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊娠中の過剰な海藻摂取 (2 名)</li> <li>・イソジン喉スプレートの多用 (1 名)</li> <li>・不明 (2 名)</li> </ul>
対照群	1 名 (2%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・造影剤の影響</li> </ul>

西山らは、ヨード含有食品の多量摂取により児に高 TSH 血症が起こることを報告<sup>8)</sup>し、さらに、精密検査時には高 TSH 血症と診断されていた 19 名のうち、尿中ヨードが対照より高かったグループの 14 名のちに軽症クレチン症(現在では潜在性甲状腺機能低下症と呼ばれる)に移行し、治療継続が必要になったとしている<sup>9)</sup>。今回の検討で永続性群、一過性群ともに、尿中ヨードは対照群に比べ有意に高値であったことから、ヨードの過剰暴露は、一時的な TSH 高値を引き起こすのみならず、甲状腺に永続的な何らかの障害を引き起こしている可能性も考えられる。

## 5. 結 語

スクリーニング精密検査初診時の尿中ヨード値により、甲状腺機能低下が永続的か一過性かを推測できることを期待して、CH および潜在性甲状腺機能低下症と、一過性甲状腺機能低下症および一過性高 TSH 血症の精密検査時尿中ヨード測定値の比較を行ったところ、統計学的有意差は見出せなかった。一方、スクリーニング検査が正常であった対照に対して、スクリーニング陽性例は有意に尿中ヨードが高いことから、ヨードの過剰暴露は一時的な TSH 高値を引き起こすのみならず、甲状腺に永続的な何らかの障害を引き起こしている可能性も示唆された。

## 6. 謝 辞

本研究の遂行にあたり、スクリーニング陽性例の追跡調査にご協力いただきました元北大病院小児科の石津桂先生、北大病院小児科の中村明枝先生、健常児の検討にご協力いただきました NTT 東日本札幌病院の森俊彦先生、西川鑑先生、黒岩由紀先生、ほか小児科と産婦人科の先生方、スタッフの皆様へ深謝いたします。

## 7. 文 献

1) Wolff J, Chaikoff IL :The inhibitory action of excessive iodide upon the synthesis of diiodotyrosine and of thyroxine in the

thyroid gland of the normal rat, *Endocrinology*, **43**, 174-179, 1948

- 2) Eng PH, Cardona GR, Fang SL, et al. :Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein, *Endocrinology*, **140**, 3404-3410, 1999
- 3) 田島敏広, 皆川真規, 安達昌功 他:先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングガイドライン (2014年改訂版)  
<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>
- 4) 小田洋一郎, 真船亮, 柴村美帆 他:子宮卵管造影後妊娠から出生した新生児における甲状腺機能の検討, *日本内分泌学会雑誌*, **88** Suppl., 28-30, 2012
- 5) 荒田尚子, 原田正平:油性ヨウ素含有造影剤による子宮卵管造影検査後のヨウ素代謝と甲状腺機能へ与える影響に関する前向き研究, *成長科学協会研究年報*, **33**, 27-34, 2009
- 6) 後藤元秀, 荒木俊介, 丸谷隆光 他:母体の子宮卵管造影が原因と考えられた一過性甲状腺機能低下症の 1 例, *日本小児科学会雑誌*, **113**, 631, 2009
- 7) 佐藤英利, 野村道代, 帆苺恵子 他:先天性甲状腺機能低下症精密検査対象者における尿中総ヨード測定の意義, *日本マススクリーニング学会誌*, **26**, 51-57, 2016
- 8) Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, et al. :Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake, *Thyroid*, **14**, 1077-1083, 2004
- 9) 西山宗六, 請園なぎさ, 菱沼昭 他:小児期軽症クレチン症の成因に関与する尿中ヨードの検討, *日本小児科学会雑誌*, **110**, 912-918, 2006