

新生児マススクリーニングで発見された症例の追跡調査に関する研究

分担研究課題

先天性甲状腺機能低下症マススクリーニング結果に影響を与える

周産期の母体・胎児のヨード代謝と甲状腺機能に関する研究

研究分担者 原田正平（国立成育医療センター研究所室長）

研究要旨

油性ヨード含有造影剤による子宮卵管造影（HSG）が、母体と胎児・新生児のヨード代謝、甲状腺機能に与える影響について検討した。甲状腺疾患の既往のない女性 6 名では、HSG 後に甲状腺機能低下症傾向を示し、高濃度ヨード曝露が 12 週以上継続することが示された。HSG 後の妊娠 29 例の検討では、検査後 2 年以内の分娩で、62% の児に臍帯血ヨード濃度が  $50 \mu\text{g/L}$  以上を示した。児に明らかな甲状腺機能低下症は認めなかった。油性ヨード含有造影剤による HSG では、母体・胎児共に高濃度ヨード曝露をうけるが、その甲状腺機能への影響は一定ではなく、出生後の児の運動発達への長期影響も含め、さらなる検討が必要である。

研究協力者

荒田尚子（国立成育医療センター周産期診療部）  
入江聖子（国立成育医療センター周産期診療部）  
村島温子（国立成育医療センター周産期診療部）  
中村知夫（国立成育医療センター周産期診療部）  
伊藤裕司（国立成育医療センター周産期診療部）  
左合治彦（国立成育医療センター周産期診療部）  
大橋俊則（日立化成工業株式会社ライフサイエンス部門）

また少子化の進展の一方で、不妊症治療数はこの 10 年余りで約 3.2 倍、出生数は約 4.4 倍、全新生児に占める体外受精・胚移植等により出生した児の割合は 0.37% から 1.79% へと急増している（図 1）。それらにおける HSG の施行数は明らかではないが、日本産科婦人科学会の生殖医学臨床実施登録施設を対象に平成 14、15 年度の施行数を調査した結果では、612 施設中 240 施設からの有効回答で、それぞれ 30,825 例、30,519 例であった（周産期学シンポジウム No. 23, 87, 2006）。

A. 研究背景

先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングで陽性となり最終的に一過性甲状腺機能低下症と診断された症例の中に、母体の子宮卵管造影（hysterosalpingography, HSG）施行後の新生児が多数含まれていることが、前坂らにより平成 2 年に報告（ホルモンと臨床、38:1197, 1990）されたが、その詳細な機序、HSG の母体甲状腺機能への影響や、胎児・新生児甲状腺機能への影響を軽減させる対策などについての検討は、これまで十分は行われてこなかった。

これらの結果からは、少なくとも年間 1 万例以上の新生児が HSG 後に出生している可能性が示唆され、先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングへ重大な影響を及ぼしているおそれのあることが推定される。

しかし、実際に HSG 後の出生児における甲状腺機能異常例の報告は限られており、その機序の解明、胎児・新生児甲状腺機能への影響を軽減させる対策の検討は、HSG の安全性を保証する意味でも喫緊の課題である。

以上を背景として、平成 20 年度は、国立成育

医療センターでの HSG 施行例の長期経過および、施行後の妊婦・新生児の甲状腺機能、ヨード代謝に関する検討を行った。

## B. 研究方法

### 1. 子宮卵管造影後のヨード代謝と甲状腺機能の変動

#### 1) 対象

国立成育医療センター不妊外来を受診した甲状腺疾患の既往のない女性のうち、HSG を施行予定の 6 名を対象とした。髄腔造影や半年以内の胆嚢造影検査後の症例、かつて両側卵管造影を指摘されたことのある症例は対象から除外した。

#### 2) 方法

HSG 試行前に血中 FT3、FT4、TSH、サイログロブリン(Tg)、抗 Tg 抗体、抗 TPO 抗体を測定した。

ヨード含有食品およびヨード含有薬剤の摂取状況、子宮卵管造影検査の既往、甲状腺疾患家族歴について聞き取り調査を造影検査前に行い、油性造影剤（ヨード含有量 4,800mg/10ml）を使用し HSG を施行した。

HSG 施行後 2、4、8、12 週時に FT3、FT4、TSH、Tg、血中ヨード濃度を測定した。

### 2. 子宮卵管造影後妊娠の母体・胎児・新生児甲状腺機能への影響

#### 1) 対象

国立成育医療センター周産期診療部母性内科へ妊娠初期甲状腺機能異常や甲状腺疾患で依頼のあった症例のうち、HSG 既往のあった妊婦 29 例および出生した児 29 例を対象とした。

#### 2) 方法

HSG 施行後分娩時までの期間（日）、分娩時母体血中ヨード濃度（ $\mu\text{g/L}$ ）と臍帯血ヨード濃度（ $\mu\text{g/L}$ ）との関連、臍帯血ヨード濃度（ $\mu\text{g/L}$ ）と児の甲状腺機能（FT4、TSH）（臍帯血、5 日齢、1 か月齢）との関連を検討した。

妊娠中のヨード摂取過剰（食品、ヨード含有含嗽薬使用）について注意喚起を行った。

（倫理面への配慮）

本研究で実施するヒトを対象とした研究については次の研究課題名として、国立成育医療センター倫理委員会で審査を受けて承認を受けている。

子宮卵管造影検査後のヨード代謝と甲状腺機能への影響に関する前向き研究(受付番号 258)。

## C. 研究結果

### 1. 子宮卵管造影後のヨード代謝と甲状腺機能の変動

1) 対象者 6 名の年齢は平均 35.5 歳(34~39 歳)、2 名は甲状腺自己抗体が弱陽性であり、そのうち 1 名は良性乳頭腺腫を合併していた。ヨード過剰摂取歴を有するものはみとめられなかった。また、対象者全員が子宮卵管造影剤検査時には約 6~10ml の造影剤を使用され、翌日のレントゲン検査にて骨盤腔内に造影剤の貯留をみとめた。

造影検査前、造影後 2 週、4 週、8 週および 12 週の甲状腺機能の推移を図 2 に示す。

FT3 値は、造影前後 12 週間では特に有意な変化はなかったが、FT4 値においては検査前  $1.23 \pm 0.09\text{ng/dl}$  (平均 $\pm$ SD) に比較し 12 週時  $1.14 \pm 0.06\text{ng/dl}$  と有意に低値を示した ( $p < 0.05$ )。

TSH 値は検査前  $1.30 \pm 0.56\text{IU/L}$  に比較し、4 週時  $2.89 \pm 1.30\text{IU/L}$  ( $p < 0.01$ )、12 週時  $2.40 \pm 1.21\text{IU/L}$  ( $p < 0.05$ ) と有意に高値を示した。

血中 Tg 値は測定可能であった 5 例中 3 例で経過中正常基準値である  $30\text{ng/ml}$  以上を示したが、有意な増加はみとめなかった。

血中ヨード濃度は HSG 後 2 か月までが頂値と考えられたが、検査後 8 週の時点で依然として HSG 前値の約 3 倍の濃度を示した (図 3)。

### 2. 子宮卵管造影後妊娠の母体・胎児・新生児甲状腺機能への影響

1) HSG 施行後 2 年以内の分娩では、臍帯血ヨード濃度  $50\mu\text{g/L}$  以上の明らかな高ヨード血症を呈する新生児を 62% (13/21) に認めた。

臍帯血ヨード濃度と分娩時母体血中ヨード濃度（ $\mu\text{g/L}$ ）の間には、正の相関がみとめられた (図 4)。

2) 臍帯血中ヨード濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )と臍帯血、5日齢、1か月齢のFT4、TSH値に相関はみとめられなかった。

3) HSG後母体児の臍帯血FT4値は、正常対照児に比較して低い傾向をみとめたが有意差はなかった。

臍帯血TSH値、5日齢、1か月齢のFT4、TSH値は正常対照児と同様の値であった。

4) HSG後母体児のうち胎児期甲状腺腫を1例に認め、その臍帯血TSHは高値であったが出生後正常化した。

#### D. 考察

油性ヨード含有造影剤によるHSG検査6症例では、検査後12週間以内に、検査前に比較しFT4の有意な低下とTSH値の有意な増加が明らかになった。検査後4週以内にすでに甲状腺機能異常は生じ、その変化は12週以上継続していた。

今回の血中ヨード濃度の測定結果から、HSG検査後は3か月以上の長期にわたり体内にヨードが残留し、徐々に血中に放出されているものと考えられた。

その結果、HSG直後の妊娠では、高濃度ヨード

曝露の胎内環境となり、胎児甲状腺腫が起こりうるものと推定された。

一方、HSG直後の妊娠において、出生時の児の血中ヨード濃度は依然として高値にもかかわらず、新生児甲状腺機能はほぼ対照者と同様の値であった。

今回の結果からは、胎内での高濃度ヨード曝露による児の長期的な甲状腺機能異常や精神運動発達への影響については、明らかにできなかった。

#### E. 結論

油性ヨード含有造影剤による子宮卵管造影では、母体・胎児共に高濃度ヨード曝露をうけるが、その甲状腺機能への影響は一定ではなく、出生後の児の運動発達への長期影響も含め、さらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録 なし

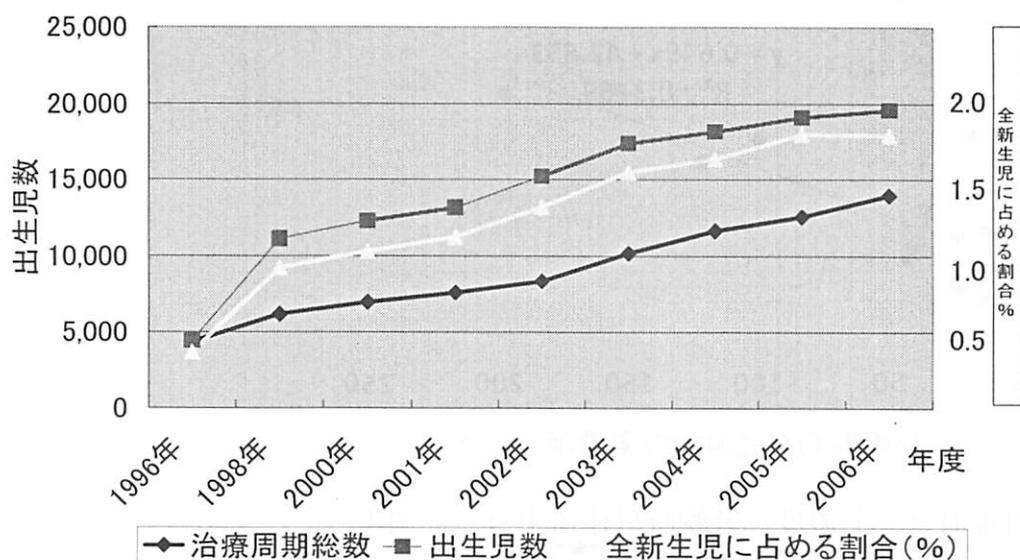


図1 わが国の体外受精・胚移植等の実施数と出生数

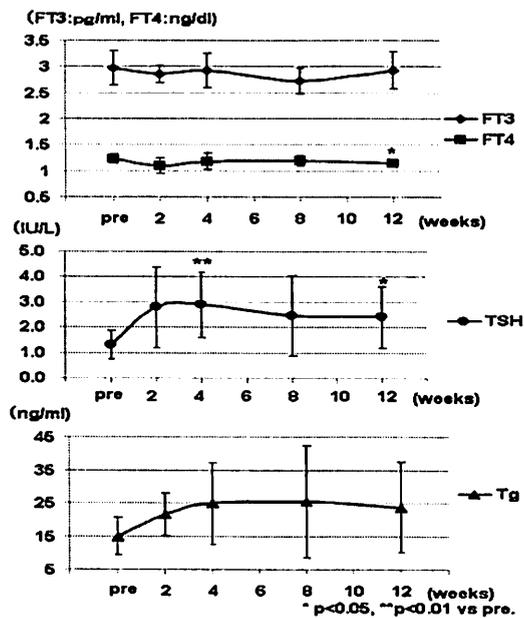


図2 油性ヨード含有造影剤による子宮卵管造影後の甲状腺機能の推移

### 油性ヨード含有造影剤による子宮卵管造影後の血清ヨウ素濃度

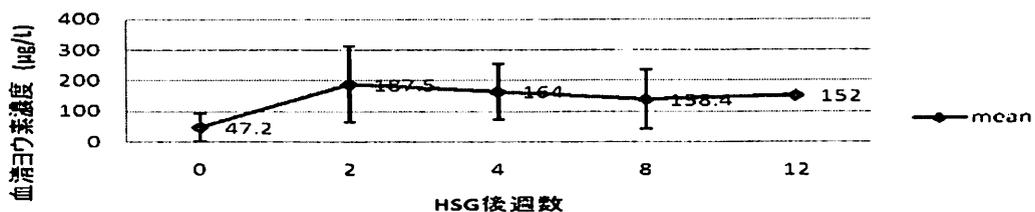


図3 油性ヨード含有造影剤による子宮卵管造影後の血中ヨード濃度の推移

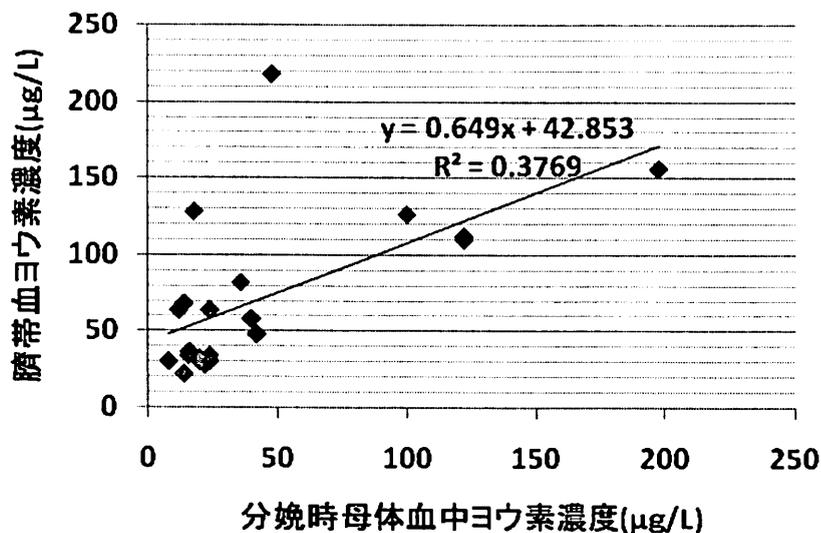


図4 臍帯血ヨード濃度と分娩時母体血中ヨード濃度