

2001年度日中医学協会共同研究等助成事業報告書

—調査・共同研究に対する助成—

14年 3月 13日

財団法人 日中医学協会
理事長 殿

研究代表者氏名 藤盛 啓成 
所属機関名 東北大学大学院腫瘍外科
部署・役職 助教授
所在地 〒980-8574 仙台市青葉区早稲町1-1
電話 022(717)7214 内線

1. 研究テーマ

チベット自治区山南地区における甲状腺疾患の実態調査

2. 研究期間 自 2001年 4月 19日 ~ 至 2002年 3月 15日

3. 研究組織

日本側研究者氏名 藤盛 啓成
所属機関 東北大学大学院腫瘍外科 職名 助教授

中国側研究者氏名 張 徳恒
所属機関 吉林大學醫學院中聯誼病院基本外科 職名 教授

4. 研究報告書

別紙報告書作成要領に従い、添付の用紙で研究報告書を作成して下さい。

※研究成果を発表する場合は、発表原稿・抄録集等も添付して下さい。

※発表に当っては、日中医学協会助成金による旨を明記して下さい。

5. 収支決算報告

アベット自治区山南地区における甲状腺疾患の実態調査

2001年4月4日交付通知のあった研究課題 —ヨトアタ地域におけるヨト化食塩導入に伴う甲状腺疾患
 の変化について
 についての収支決算を行ないました。領収書コピーを添えて、次のとおり報告します。

交付を受けた金額	支 出 内 訳			
	消耗品費	旅 費	そ の 他	合 計
1,000,000円	38,999円	627,500円	333,501円	1,000,000円

支出明細 (消耗品・旅費・その他の科目別に記載、別紙可)

科目区分	金 額	備考 (用途・内訳)
消耗品	24,150	エコ-ゼン代 (アロカ株式会社)
"	14,849	MOティスク, ストックファイル
旅費	627,500	仙台-ラサール航空券ホテル代 125,500 x 5人分
その他	332,766	TSH, FT4, TPOドテスト, 2クソムテスト測定費
"	785	上記振込手数料 (佐金バイオサイエンス)

チベット自治区山南地区における甲状腺疾患の実態調査

—ヨード欠乏地域におけるヨード化食塩導入に伴う甲状腺疾患の変化について

研究者氏名	藤盛 啓成
中国所属機関	吉林大学医学部中日聯誼病院基本外科
日本研究機関	東北大学大学院腫瘍外科学分野
指導責任者	教授 大内 憲明
共同研究者	中島 範昭、渡辺 道雄、大友 浩志、 森 隆弘、福田 かおり、陳 瑞新、 張 徳恒

要旨

1970年代からのヨード化塩導入により中華人民共和国チベット自治区ではヨード不足は解消され、地域性甲状腺腫も減少したと言われているが、実態は不明である。そこで、我々は2000年から2001年にかけてチベット自治区山南地区において触診、超音波検査を用いた甲状腺検診をおこない、同時に甲状腺機能および尿中ヨード排泄量の測定を行なった。学童242例（男児126例、女児114例）のうち触診にて甲状腺腫を指摘した学童は男子、女児それぞれ44.5%、44.6%であった。また、超音波検査にて甲状腺腫を指摘した学童は男児、女児それぞれ51.3%、37.9%であり、触診、超音波検査とも高率であった。一方、尿中ヨード排泄量測定の結果からは181例中16.0%で欠乏を示すのみでヨードは比較的充足していると考えられた。成人237名（男性95例、女性142例）にも同様の検診を行なった。甲状腺腫瘍性病変は25%に見られ、年齢とともに増加していた。しかし、30歳以下では有病率が3%であるのに対し、30歳以上では34%にみられ、この地域で1975年から導入されたヨード化塩の成果によるものと考えられた。尿中ヨード量測定からは学童と同じく13.8%で欠乏状態であったが、全体としては充足していると考えられた。この研究で現在チベット自治区山南地区においてヨードは比較的充足しているが、かつては不足しており30歳以上に地域性甲状腺腫が多く見られることが判明した。しかし、学童にも甲状腺腫が多く見られ、その原因を明らかにすることはできなかった。

Key Words 地域性甲状腺腫、甲状腺検診、ヨード欠乏、ヨード化塩、超音波検査

緒言：

地域性甲状腺腫は WHO 疾患分類中世界でもっとも罹患数の多い疾患であり、今日でも世界中には約1億人以上の罹病者がいるとみられている。かつて、中華人民共和国チベット自治区の大部分は地域性甲状腺腫の多発地帯として知られ、住民の約50%に甲状腺腫が発生し、クレチン症も稀ならずにみられていたとされている。中国の他の地域が1960年代よりヨード化食塩が導入され、新規の地域性甲状腺腫が激減したのに対し、チベット自治区では1970年代から導入されたが、その効果は不明であった。Moreno-Reyes (1) らは1995年にチベット自治区ラサ市近郊にて調査を行い、5～15才の住民のうち46%に甲状腺腫がみられ、尿中ヨード排泄量からは約2/3がヨード欠乏の状態であると推定されたと報告している。この報告からチベット自治区においてはヨード化塩導入にもかかわらず、依然としてヨ

ード欠乏状態にあり、特異な甲状腺疾病形態をとっていると考えられた。今回我々は、1975年にヨード化塩が導入されたチベット自治区山南地区において山南地区人民病院の協力を得、2000年の予備調査の後、2001年6月に日中医学協会の助成の下で超音波検査を用いた甲状腺検診、甲状腺ホルモンおよび自己抗体の測定、尿中ヨード排泄量測定を行い、山南地区における甲状腺疾患の状態、およびヨード摂取の現状につき明らかにしたので報告する。

対象と方法：

2000年8月、チベット自治区山南地区人民病院にて107人の甲状腺検診を行い、2001年6月山南地区人民病院にて103人、山南地区澤当完小学校にて242人、山南地区澤当鎮郊外の公民館にて42人の検診を行なった。性別、年齢は表1に示した。

検診は現地山南病院のスタッフの協力のもとで、①既往歴、家族歴などの問診、②身長体重の測定、③尿中ヨード排泄量測定のための採尿、④甲状腺ホルモン、自己抗体測定のための採血、⑤甲状腺の触診、⑥甲状腺の超音波検査、の順に行なった。触診と超音波は全例に施行、採血・採尿は被験者の同意が得られた症例（採血は小学校では一部のみ）に行なった。頸部の触診は被験者の前方より行い、特に小学校での検診においてはWHO分類に沿って判断した(2)。超音波検査は、日本より持参した超音波画像診断装置（ALOKA echo camera SSD-121TM）を用い7.5MHzプローブを使用、被験者をベッドに仰臥位にし頸部伸展位で行なった。超音波検査は、まず甲状腺各葉の縦径、横径、深さを計測、その後腫瘍性病変の有無を調べ、4mm以上の病変があった場合これを結節性病変としその大きさを測定した。

甲状腺容積は超音波検査での各葉の測定値から 葉の容積 (ml) = 0.479 × 縦径 × 横径 × 深さ (cm) の式を用いて各葉の容積を算出、両葉の容積を合計し甲状腺容積とした。甲状腺腫大の診断は Delange ら (3) が報告したヨーロッパにおける年齢および体表面積をもとに算出した甲状腺容積の正常上限を基準に行なった。

血液サンプルは現地で遠心し血清を分離、日本で遊離サイロキシシン (FT4)、TSH、自己抗体（サイロイドテスト、マイクロゾームテスト）の測定を行なった (FT4、TSH は化学発光免疫測定法、自己抗体はゼラチン凝集反応により測定)。FT4 の正常値は 0.9~1.8 ng/dl、TSH の正常値は 0.35~3.73 μIU/ml、サイロイドテスト、マイクロゾームテストは 100 倍未満を正常、それ以上を自己抗体陽性とした。

尿中ヨード排泄量の測定は検診時の随時尿を用いて行い、Sandell-Kolthoff 反応を利用した簡易尿中測定キット（日立化成）(4) を使用した。また、同時に尿中のクレアチニン値（酵素法）も測定した。ヨード欠乏の解析には小児の場合は尿中ヨードの測定値をそのまま利用し、成人では尿中ヨードと尿中クレアチニンとの比 (iodine nM/ creatinine mM) を算出し、WHO のヨード欠乏のガイドラインに沿って判断を行なった (2)。

表1 検診場所と年齢中央値（範囲）

	2000年山南病院		2001年山南病院		2001年完小学校		2001年澤当近郊	
	検診者数	年齢(才)	検診者数	年齢(才)	検診者数	年齢(才)	検診者数	年齢(才)
男	39	36 (8~79)	41	33 (13~62)	126	(6~14)	22	55 (20~77)
女	68	36.5 (6~66)	62	37 (17~68)	116	(6~15)	20	57.5 (28~81)
計	82	36 (6~79)	103	36 (13~68)	242	(6~15)	42	56 (20~81)

結果：

学童（6～15才）242名の検診において超音波検査で腫瘍性病変を認めた例はなかった。2例は触診所見で結節性病変を認めたが超音波検査では所見がなかった。この2例は触診所見の解析から除外した。甲状腺触診において WHO の分類上 Grade 1 以上の甲状腺腫を認めた例は107例（44.6%）と著しく高い頻度を示した（表2）。しかし、Grade 2の甲状腺腫はわずか3例（1.2%）であった。

表3に超音波検査により計測した甲状腺容積の平均を年齢ごとに示した。男女とも年齢とともに甲状腺容積も増加している。この容積を報告されているヨーロッパ白人の年齢および体表面積ごとの甲状腺容積の正常上限（3）と比較した。年齢をもとに比較を行なったところ、甲状腺腫大の割合は男児10例（7.9%）、女児10例（8.6%）であったのに対し、体表面積をもとに比較したところ甲状腺腫大の割合は男児119例中61例（51.3%）、女児103例中39例（37.9%）と高率であった。なお、対表面積が0.8m²未満で比較できない例が20例あった。

242例のうち181例に尿中ヨード排泄量の測定を行なった。平均は男児、女児それぞれ184.0 μg/L、198.7 μg/L であった。181例のうち尿中ヨード排泄量が100 μg/L 未満のヨード欠乏例は29例（16.0%）、20 μg/L 未満の極めてヨードが不足していると思われる学童は2例（1.1%）であった。

11から14歳の26名に採血を行なったが、FT4 は正常範囲内ながらも TSH がわずかに（正常上限の2倍以内）上昇する潜在性機能低下症を2例認めるのみで、機能亢進の学童はいなかった。また、自己抗体も前例陰性であった。

表2 触診所見

	例数	Grade 0	Grade 1	Grade 2
男児	126	70 (55.5%)	54 (42.9%)	2 (1.6%)
女児	114	63 (55.3%)	50 (43.8%)	1 (0.8%)
計	240	133 (55.4%)	104 (43.3%)	3 (1.3%)

表3 年齢毎の甲状腺容積（平均±標準偏差）

年齢（才）	男児		女児	
	例数	容積（ml）	例数	容積（ml）
6～7	16	3.9±1.4	16	3.9±1.6
8～9	17	4.4±1.2	20	4.5±1.5
10	17	5.2±1.6	8	4.3±1.0
11	21	6.2±2.0	25	7.0±2.1
12	29	6.7±2.2	25	8.9±3.2
13～15	26	8.8±2.7	22	10.8±5.3

2000年および2001年に山南地区人民病院ならびにその近郊で、16歳以上の成人237名（男性95例、女性142例）に対し甲状腺検診を行なった。超音波検査で腫瘍性病変が発見された例は60例（25%）で、年齢とともに有病率は増加していた（表4）。腫瘍性病変は30歳まではほとんど認められないものの（3%）、30歳以上では34%（58/171）と高率に認められた。超音波画像上これらはすべて腺腫様甲状腺腫の変化と思われた。

男性75名の随時尿の尿中ヨード排泄量は143.2 μg/L、女性115例では147.7 μg/L であった。これらと尿中クレアチニン値との比を算出し、WHO のヨード欠乏のガイドラインに従ってヨード欠乏の状態を分類した（表5）。189例中（190例中1例は尿中クレアチニン値が測定できなかった）

26例(13.8%)にヨード欠乏が存在し、さらに8例(4.2%)は中等度から高度のヨード欠乏の状態であった。ただし、尿中ヨード排泄量と甲状腺腫瘍性病変の間には何らかの関係を見出すことはできなかった。

甲状腺ホルモンや自己抗体などの採血を行なったのは男性88例、女性122例の計210例であった。このうち男性1例、女性3例はTSH低値、FT4高値であり、甲状腺機能亢進状態であった。一方、男性4例、女性19例はTSHが正常上限より高く機能低下が示唆されたが、FT4も低値であったものは、女性2例のみで、他は潜在性の機能低下症と考えられた。自己抗体は男性5例(5.7%)、女性15例(12.3%)に認められ、TSHが正常上限より高値であった23例中10例が自己抗体陽性であった。

表4 性・年齢ごとの甲状腺腫瘍性病変有病率

年齢(才)	男性		女性		計	
	例数	有病者数(率)	例数	有病者数(率)	例数	有病者数(率)
16~30	26	0(0%)	40	2(50%)	66	2(3%)
31~40	25	4(16%)	39	9(23%)	64	13(20%)
41~50	19	6(32%)	27	9(33%)	46	15(33%)
51~60	11	7(64%)	21	6(29%)	32	13(41%)
61~	14	7(50%)	15	10(67%)	29	17(59%)
計	95	24(25%)	142	36(25%)	237	60(25%)

表5 尿中ヨード量/尿中クレアチニン比とヨード欠乏

Iodine deficiency atatus	Ratio	男性(例)	女性(例)	計(例)
Normal	>89	62	101	163
Mild deficiency	45~89	8	10	18
Moderate deficiency	22~45	5	2	7
Sever deficiency	<22	0	1	1
Total		75	114	189

Ratio = Iodine (nM) / Creatinine (mM)

考察:

ヨード欠乏は現在でも世界において重要な問題の1つであり、多くの地域で地域性甲状腺腫やクレチン病が発生している。ヨード欠乏の調査の方法として学童の甲状腺腫の有病率によってヨード摂取の状態を把握するという手法が多く用いられている(5, 6)。今回我々が、チベット自治区山南地区において学童の甲状腺腫について調べたところ、触診で男児および女児にそれぞれ、44.0%、44.6%。超音波検査では体表面積をもとにヨーロッパの甲状腺体積の正常上限と比較したところ、それぞれ51.3%、37.9%と高率にみとめられた。これは、Moreno-Reyesら(1)がラサ市近郊で行なった調査での甲状腺腫の割合49%とほぼ同じ値を示している。WHOは触診で甲状腺腫が10%以上に認められる場合その地域はヨード欠乏があると定義している。この定義によれば、チベット山南地区においてもいまだヨード欠乏が存在していることになる。一方、尿中ヨード排泄量はWHOが設定している閾値(2)である100μg/L未満の例は16.0%であり、また極度の欠乏が推定される20μg/L未満は2例(1.1%)であり、Moreno-Reyesら(1)が10μg/L未満が36%としているのに比べ大きな差がある。尿中ヨード排泄量の結果を見る限りでは、現在の山南地区において、ヨードは比較的充足していると考えられた。このように、尿中ヨードが比較的充足しているにもかかわらず甲状腺腫の有病率が高くなっている原因としては、90年代のヨード欠乏の影響、ゴイトロゲンの摂取の影響、また、リチウムやセレンウム

などの重金属の影響などにより甲状腺腫が発生したと考えられるが、今回の調査では明らかにすることができなかった。

成人の検診では腫瘍性病変の発見を中心に検診を行なったが、種々の報告（7, 8）に見られるように年齢とともに腫瘍性病変の有病率が上昇する結果が得られた。チベット自治区山南地区においては男女ともほぼ同じ率を示していた。甲状腺腫瘍性病変の有病率が男性にも高いことは、これまでの報告に反する結果であり、何らかの人種的な問題によって生じている可能性があることが示唆された。また、1975年にヨード化食塩が導入される以前に生まれた31歳から40歳の成人の甲状腺腫瘍性病変の有病率が20%であるのに対し、ヨード化食塩導入前後に生まれた成人（16から30歳）の有病率が2%であった。このように有病率が急激に変化することは、年齢の要因だけでは説明が難しく、ヨード化食塩導入の成果によるものだと考えられた。成人の尿中ヨード量測定の結果からも学童と同じようにヨード欠乏の割合は低いことが判った。この結果から、現在では山南地区においてはヨード化食塩導入により、ヨード欠乏状態はほぼ改善されていると考えられた。このことは、自己抗体の陽性率が9.5%と高率であることから示唆された。

文献：

1. Rodrigo Moreno-Reyes, et al.: Kashin-Back osteoarthropathy in rural Tibet in relation to selenium and iodine status. *The New England Journal of Medicine* 1998; 339: 1112-20.
2. WHO, UNICEF & ICCIDD: Indication for Assessing Iodine deficiency Disorders and their Control through Salt Iodization. Geneva: World Health Organization. 1994.
3. F Delange, et al.: Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology* 1997; 136: 180-187.
4. T Ohashi, et al.; Simple Microplate Method for Determination of Urinary iodine. *Clinical Chemistry* 2000; 46:4: 529-536
5. M Zimmermann et al.; Thyroid ultrasound compared with World Health Organization 1960 and 1994 palpation criteria for determination of goiter prevalence in region of mild and severe iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology* 2000; 143: 727-731.
6. W M Wiersinga, et al; A survey of iodine intake and thyroid volume in Dutch schoolchildren: reference values in an iodine-sufficient area and the effect of puberty. *European Journal of Endocrinology* 2001; 144: 595-603
7. T Takahashi, et al.: An investigation into the prevalence of thyroid disease on Kwajalein atoll, Marshall Islands. *Health Physics* 1997; 73(1): 199-213.
8. H Miki et al.; Incidence of ultrasonographically-detected thyroid nodules in healthy adults. *Tokushima J. exp. Med.* 1993; 40: 43-46.

作成日：2002年3月13日