

## 財団法人 日中医学協会


2010 年度共同研究等助成金報告書－調査・共同研究－

2011 年 3 月 12 日

財団法人 日中医学協会 御中

貴財団より助成金を受領して行った調査・共同研究について報告いたします。

添付資料：研究報告書

受給者氏名： 顧 艶 紅  印  
所属機関名：(独) 国立成育医療研究センター研究所  
所属部署名：成育政策科学研究部 職名：上級研究員  
所 在 地：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1  
電 話：03 3416 0181 内線：03 3417 2694

1. 助成金額：900,000円

2. 研究テーマ

中国神経管閉鎖障害高発地域における繰り返し流産する女性の甲状腺機能を含むヨード代謝及び葉酸代謝に関する研究

3. 研究組織：

日本側研究者氏名： 顧 艶紅	職名： 上級研究員
所属機関名： (独) 国立成育医療研究センター研究所	部署名：成育政策科学研究部
中国側研究者氏名： 張 霆	職名： 副所長・研究員
所属機関名： 北京市首都小児科研究所	部署名：分子免疫研究室

4. 当該研究における発表論文等

論文 “Maternal thyroid hormones protect against fetal neural tube defects in pregnant women with hyperhomocysteinemia” GU YH et al 投稿中。

論文 “Spectrum of additional congenital malformations in fetus with neural tube defects in a high occurrence area of China” GU YH et al 投稿中。

## 中国神経管閉鎖障害高発地域における繰り返し流産する女性の甲状腺機能を含む

### ヨード代謝及び葉酸代謝に関する研究

日本側研究者氏名	顧 艶紅
所属機関名	(独) 国立成育医療研究センター 研究所 成育政策科学研究部
中国側研究者氏名	張 霆
所属機関名	北京市首都小児科研究所 分子免疫研究室

#### 要旨

中国の山西省で神経管閉鎖障害 (NTDs) の発症率は約出生 1 万対 199 であった。さらに、この地域はかつてはヨード欠乏地域でもあったが、ヨード添加食塩の政策で、他の地域のようなヨード過剰摂取の恐れがある。山西省の山間地域では NTD 児、特に無脳児の妊娠により、繰り返し流産する女性が多かった。今回、これらの女性を対象に血清中の甲状腺ホルモン ( $fT_3$ ,  $fT_4$ )、血清甲状腺刺激ホルモン thyroid stimulating hormone (TSH)、血清総ホモシステイン (total homocysteine; tHCY) 及び尿中のヨードの排泄 (urine iodine; UI) を測定した。症例対照研究でヨード代謝を含む甲状腺機能及び葉酸代謝に関する研究を行った。甲状腺機能亢進症と思われる妊婦がいなかった。甲状腺機能低下症の妊婦を除いて解析を行った。NTD 児を妊娠していない妊婦を対照群、NTD 児を妊娠した妊婦を症例群とした。tHCY $\leq$ あるいは $>13 \mu\text{mol/L}$  の割合、UI $>250\mu\text{g/L}$  の割合及び年齢は対照群と症例群の間に有意差がなかった。tHCY $>13 \mu\text{mol/L}$  かつ妊娠 20 週以下場合は 1) 症例群より対照群の方は血清甲状腺ホルモンのレベルが有意に高かった；2) 二項ロジスティック回帰分析で、 $fT_3$ 、TSH、UI、年齢と妊娠週数等の因子の影響を補正した後、 $fT_4$  のオッズ比は 0.60 (95%信頼区間: 0.42-0.86) であり ( $P=0.006$ )、保護作用を示した；3) 対照群で  $fT_4$  サージをみられたが、症例群ではみられなかった。さらに今は血清抗甲状腺抗体、血清 hCG 等を調べているところである。

**Key Words** 神経管閉鎖障害、高ホモシステイン血症、甲状腺ホルモン、尿中ヨードの濃度、母子保健

#### 緒言:

中国の山西省で神経管閉鎖障害 (NTD) の発症率は約出生 1 万対 199 であり、特徴として無脳児が多かった。主な原因は葉酸欠乏であった。さらに、この地域はかつてはヨード欠乏地域でもあったが、1996 年からの全国一斉ヨード添加食塩の政策で、他の地域のようなヨード過剰摂取の恐れがある。NTD の病態を解明するため、流産した高ホモシステイン血症の妊婦において、血清中の甲状腺ホルモン及び尿中ヨードの濃度について検討することを目的とした。

#### 対象と方法:

対象は中国の山西省にある山間地域の妊婦計 173 人、妊娠週数は 5-40 週、年齢は 18-21 歳。病理専門医が病理診断を行った。NTD 児ではなく他の原因で人工流産治療を受けた妊婦を対照群 (90 人)、NTD 児を妊娠し、人工流産をした妊婦を症例群 (83 人) とし、対照症例研究を行った。検体を冷凍保存した。血清甲状腺ホルモンと TSH は Abbott 社の ARCHITECT<sup>®</sup>アナライザー、血清中 tHCY は酵素法、尿中ヨードの濃度は Catalytic Spectrophotometry で北京市首都小児科研究所で測定した。2007 年に公表された「妊婦甲状腺機能異常ガイドライン」(J Clin Endocrinol Metab 2007;98(8):S1-S47) に基づいて、TSH $>2.5\text{mIU/L}$  の妊婦を甲状腺機能低下症、TSH $<0.1\text{mIU/L}$  の妊婦を甲状腺機能亢進症と定義した。匿名のデータを日本で分析した。統計分析は PASW17.0

を用いて行った。文書でインフォームド・コンセントを得た。研究計画は首都小児科研究所の倫理委員会の承諾を得た。

## 結果：

### 1) 対象者の基本情報：

今回の基準では甲状腺機能低下症はみられなかったが、17.8% (16/90) の対照群の妊婦、及び22.9% (19/83) の症例群の妊婦が甲状腺機能低下症であり、両者の有意差はなかった。これらの妊婦を除いてから解析した。妊娠週数 (20 週) と tHCY ( $13 \mu\text{mol/L}$ ) 濃度別でグループ分け、解析した。対照群と症例群の間に tHCY ≤ あるいは  $>13 \mu\text{mol/L}$  の割合、UI  $>250 \mu\text{g/L}$  の割合及び年齢には有意差がなかった。他の基本情報は表 1 で示す。

### 2) 甲状腺ホルモンが NTD に対する保護作用：

妊娠週数 20 週以下かつ tHCY  $>13 \mu\text{mol/L}$  の妊婦では、症例群より対照群の方は血清甲状腺ホルモンのレベルが有意に高かった (表 1)；二項ロジスティック回帰分析で  $\text{fT}_3$ 、TSH、UI、tHCY、年齢と妊娠週数等の因子の影響を補正した後、 $\text{fT}_4$  のオッズ比は 0.60 (95%信頼区間：0.42-0.86,  $P=0.006$ ) であり、保護作用を示した；対照群で  $\text{fT}_4$  サージをみられたが、症例群ではみられなかった；tHCY  $\leq 13 \mu\text{mol/L}$  の妊婦と比べて、パターンが異なった (図 1)

## 考察：

妊娠週数 20 週以下かつ tHCY  $>13 \mu\text{mol/L}$  の妊婦では NTD に対する保護作用がみられた。詳細なメカニズムはホモシステイン代謝関連酵素を介すると思われる。妊婦健診の際に、血中ホモシステインと甲状腺ホルモンのレベルを同時にモニターリングする必要がある。さらに 1) 抗甲状腺抗体 TPOAb、TGAb、及び既往歴等を調べ、甲状腺疾患のハイリスク妊婦の割合を比較すること；2) 甲状腺疾患のハイリスク妊婦を取り除いて、もう一度検証すること；3) この地域の妊婦のために妊娠初期、中期と後期に応じた甲状腺機能測定値のそれぞれの正常範囲を検討することが必要である。

## 参考文献：

1. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8 Suppl):S1-47.
2. 顧 艶紅、張 霆、加藤忠明：神経管閉鎖障害の発症要因と予防：中国現地調査と文献考察, 小児保健研究 Vol169 : 85-90 (2010).
3. Hustad S, Nedrebø BG, Ueland PM, Schneede J, Vollset SE, Ulvik A, Lien EA. Phenotypic expression of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T polymorphism and flavin cofactor availability in thyroid dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004 Oct;80(4):1050-7.
4. Zhang BY, Zhang T, Lin LM, Wang F, Xin RL, Gu X, He YN, Yu DM, Li PZ, Zhang QS, Zhao J, Qin YF, Yang XF, Chen G, Liu JF, Song XM, Zheng XY. Correlation between birth defects and dietary nutrition status in a high incidence area of China. *Biomed Environ Sci.* 2008 Feb;21(1):37-44.
5. Zhang T, Xin R, Gu X, Wang F, Pei L, Lin L, Chen G, Wu J, Zheng X. Maternal serum vitamin B12, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a high-risk area of China. *Public Health Nutr.* 2009 May;12(5):680-6.

注：2010年9月17日「第57回日本小児保健学会」(新潟市)ポスター発表。また、本論文“Maternal thyroid hormones protect against fetal neural tube defects in pregnant women with hyperhomocysteinemia” GU YH et al は投稿中。

作成日：2011年3月14日

表 1. 20 週以下かつ TSH 値が 2.5mIU/L 以下の対象者の甲状腺ホルモンと尿中ヨードの値

	tHCY≤13 μ mol/L				tHCY>13 μ mol/L							
	fT3 (pg/ml)		fT4 (ng/dl)		fT3 (pg/ml)		fT4 (ng/dl)		UI (μg/L)			
	CTL	NTD	CTL	NTD	CTL	NTD	CTL	NTD	CTL			
妊娠週数≤20 週	CTL, n=29; NTD, n=13		CTL, n=23; NTD, n=18									
中央値	4.6	4.6	14.7	13.6	148.2	197.3	5.5	4.5	18.6	12.5	200.4	235.4
範囲	3.8-8.1	2.9-5.9	9.9-37.7	12.3-18.7	45.0-525.0	44.0-529.0	3.5-8.7	3.1-4.9	11.1-34.9	9.0-17.0	46.0-855.0	60.0-839.0
Mann-Whitney の U 検定の P 値*	-	-	-	-	-	-	P 値=0.002	P 値=0.002	P 値=0.000	-	-	-
妊娠週数>20 週	CTL, n=14; NTD, n=13				CTL, n=8; NTD, n=19							
中央値	4.1	4.2	12.4	13.8	215.3	262.4	4.3	4.2	14.9	13.8	161.2	185.0
範囲	2.9-4.8	3.6-5.3	9.8-16.4	11.0-17.0	54.0-609.0	129.0-688.0	3.8-5.8	3.1-5.8	11.8-18.4	9.5-18.2	49.0-782.0	57.0-612.0
Mann-Whitney の U 検定の P 値*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

CTL:対照群; NTD:症例群。\*P<0.05 のみの項目を表示してある。

図 1 の説明: CTL: 対照群、NTD: 症例群。

A: 妊娠週数 20 週以下かつ tHCY≤13 μ mol/L 対照群と症例群の fT<sub>4</sub> (中央値) の時系列曲線。

対照群において、妊娠 11-13 週と 17-20 週に fT<sub>4</sub> サージがみられたが、対照群において、fT<sub>4</sub> サージがみられなかった。

B: 妊娠週数 20 週以下かつ tHCY>13 μ mol/L 対照群と症例群の fT<sub>4</sub> (中央値) の時系列曲線

対照群において、妊娠 5 週と 14-19 週に複数の fT<sub>4</sub> ピークがみられたが、tHCY≤13 μ mol/L 対照群の fT<sub>4</sub> サージパターンと異なった。  
症例群において、18-20 週に小さい fT<sub>4</sub> ピークが一つだけみられた。

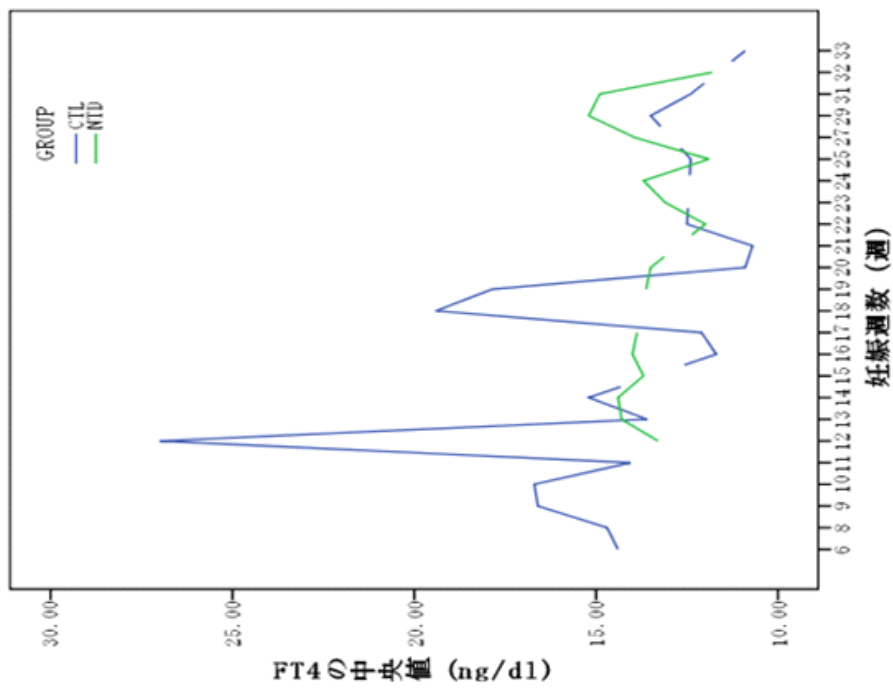


図1A

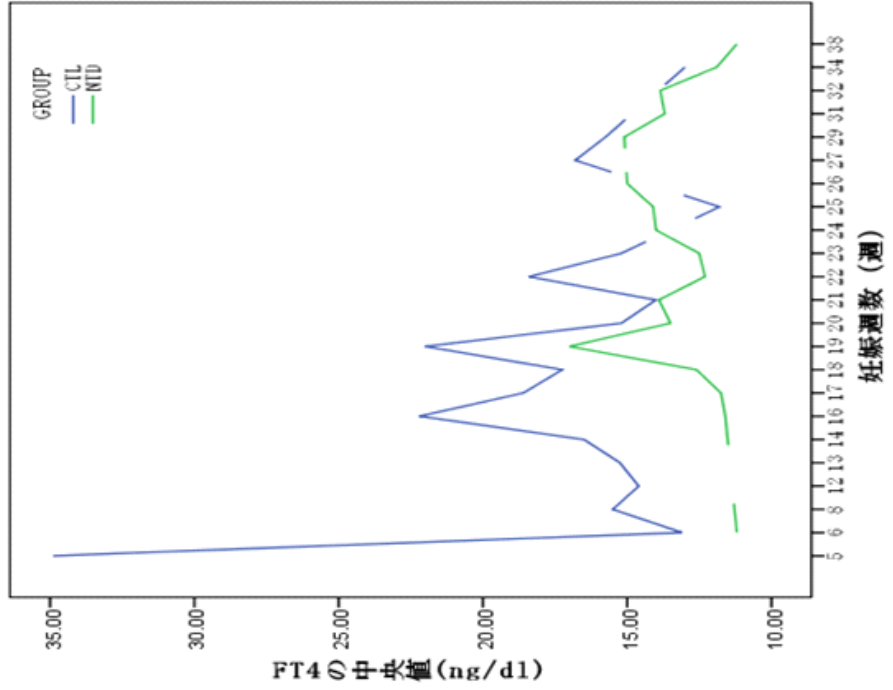


図1B