厚生労働科学研究費補助金
分担研究報告書

母乳中のヨウ素濃度の日内・日間変動および前乳後乳間一致性の検討

研究分担者　岩井美幸　国立研究開発法人 国立環境研究所・主任研究員
安里　要　東都大学 管理栄養学部・助手

研究要旨
本研究では、授乳婦11名を対象に、母乳中ヨウ素濃度（BMIC）の日内変動、日間変動、および前乳・後乳間の一致性を評価した。対象者には連続3日間の朝に母乳採取を依頼し、1日目には朝・昼・夕の3時点で前乳および後乳を採取した。BMICはICP-MS/MSを用いて測定し、級内相関係数（ICC）により変動を評価した。その結果、前乳と後乳のICCは多くの時点で0.9を超え、高い一致性が認められた。一方、日内変動および日間変動のICCはそれぞれ0.334および−0.208であり、大きな個人内変動が示された。Spearman–Brown予測式による推定では、信頼性の高い評価（ICC ≥ 0.7）のためには、日内変動を考慮した場合に約5サンプル、日間変動を考慮した場合に約9サンプルが必要であった。以上より、BMICは前乳・後乳間では安定している一方、時間的変動が大きく、単回採取では個人の通常のヨウ素状態を十分に評価できない可能性が示唆された。

研究分担者
朝倉敬子（東邦大学）
杉本　南（東邦大学）

A. 研究目的

ヨウ素（I, iodine）は、甲状腺ホルモンの主要な構成成分として機能する必須微量元素であり、生体に不可欠な栄養素である。生涯を通じて正常な代謝機能や甲状腺機能の維持に重要な役割を果たしている。特に乳幼児期においては、成長および神経発達に不可欠である。ヨウ素摂取の不足および過剰のいずれも、甲状腺機能障害と関連している。母乳栄養児にとって、母乳はヨウ素の主要な供給源である。そのため、母乳中ヨウ素濃度（Breast milk iodine concentration, BMIC）は乳児のヨウ素栄養状態を評価する重要な指標である。日本は世界的にみてもヨウ素摂取量が多い国として知られており、その主な要因は昆布の習慣的な摂取にある（*Nagataki S. Thyroid 2008*）。ヨウ素不足・欠乏対策として、アメリカやカナダ、スイス、オーストラリアなど多くの国々では食塩へのヨウ素（ヨウ化カリウム）添加が導入されているが、日本ではそのような施策は実施されていない。1950 年代頃から、日本人の食生活は伝統的な和食中心の食事から西洋式の食生活へと移行していることが報告されている（*Drewnowski A. and Popkin BM. Nutr Rev 1997*）。これに伴い、1963 年から 1973 年の間に昆布消費量は世帯あたり年間 844g から 685g へ減少し（*Naylor J. FAO Fish Tech Pap 1976*）、さらに 2006 年には 450g まで低下したことが報告されている（*Nagataki S. Thyroid 2008*）。このような食生活の変化に伴い、日本人のヨウ素摂取量が減少傾向にある可能性が懸念されている。したがって、日本特有の食習慣を背景

としたヨウ素摂取状況を評価するためには、日本人を対象とした研究が重要である。

中国や台湾などの東アジア諸国を対象としたいくつかの研究では、BMIC の日内変動および日間変動が報告されている。中国では、Zhang ら（*J Nutr 2023*）が 24 時間にわたり 6 時点で BMIC を評価し、朝の時間帯に濃度が低いことを観察した。この結果を受け、母乳採取の推奨時間帯として午前 8 時～12 時が提案された。台湾では、Guo ら（*Front Nutr 2022*）が BMIC の日内変動を報告しており、午後または深夜以降に採取されたサンプルは、1 日の中央値により近い値を示した。これらの知見は、BMIC に大きな時間的変動が存在することを示している。一方で、前乳と後乳での違いを含めた授乳内変動を評価した研究はほとんど存在しない。さらに、システマティックレビューでは、採取プロトコルの不一致が BMIC 推定における主要なバイアス要因であることが指摘されており（*Dror DK. and Allen LH. Adv Nutr 2018*）、最適な採取方法は未だ確立されていない。BMIC の時間的変動を理解する上で、他の母乳成分における変動の知見も参考になる。ヒト母乳成分の日内変動については体系的レビューが行われており、鉄、脂質、コレステロール、および複数のホルモンに日内変動が確認されている（*Italianer MF. et al. Nutrients 2020*）。さらに、コバルト、ニッケル、鉄では日内および日間変動が大きい一方で、銅、マグネシウム、亜鉛は比較的小さいことが報告されている（*Italianer MF. et al. Nutrients 2020*）。また、脂質については前乳と後乳の間で濃度差が認められている（*Iwai K. et al. Toxics 2022*）。しかし、BMIC において同様の日内変動、日間変動、および授乳内変動がどの程度存在するかについては、十分な知見が得られていない。

これらの課題を解決するため、本研究では、BMIC の日内変動を評価する目的で 1 日目の朝・昼・夕に、日間変動を評価する目的で 3 日間の朝に母乳を採取した。全ての採取において、前乳および後乳を収集し、両者の一致性を検討した。さらに、母乳栄養児のヨウ素摂取量を適切に推定するために必要なサンプル数を算出した。

B. 研究方法

1）対象者

20-40 歳の産後 3-5 ヶ月の女性 11 名を対象とした。対象者は、生後 4 ヶ月検診会場でのポスター掲示およびフライヤー配布、ならびに東北大学の研究対象者募集サイトを通じて募集した。適格基準として、母親および乳児の双方が健康であり、母乳を自分の力で飲むことが可能であることを条件とした。応募者に対して研究内容を対面で説明し、全員から文書によるインフォームド・コンセントを取得した。本研究の実施計画は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会（承認番号：2020-1-205［2020 年 6 月 22 日承認］、2021-1-108［2021 年 5 月 19 日承認］）および国立環境研究所倫理審査委員会（NIES, IRB No. 2020-018［2021 年 4 月 12 日承認］、2025-004 [2025 年 8 月 21 日承認]）の承認を受けた。

研究参加は自由意志に基づくものであり、参加者はいつでも不利益なく参加を撤回できることを説明した。また、栄養状態や子どもの発育に関する相談があった場合には、宮城県内の医療機関や自治体と連携し、必要に応じて紹介できる体制を整えた。

2）採取方法

対象者には連続する 3 日間、朝（08:00-10:00）に母乳を採取してもらった。また、1 日

目については、朝、昼（11:00-13:00）、夜（18:00-20:00）の計 3 回採取を実施した。各採取時には、前乳および後乳をそれぞれ収集した（表 1）。母乳採取前に乳頭を専用の清浄綿で清拭し、搾乳機を使用せず、Eppendorf 製コニカルチューブ（メタルフリー、25mL、スクリューキャップ）に約 10mL を直接搾取してもらい、母乳試料とした。採取した母乳は速やかに家庭用冷凍庫で保管し、冷凍便にて研究室に郵送後、超低温冷凍庫で保管した。

3）分析方法

母乳中ヨウ素測定は、Iwai ら（*Toxics 2022*）の母乳元素分析法に準じて実施した。母乳サンプルおよび精度管理試料（SRM 1953　母乳；米国国立標準技術研究所（NIST））を室温で解凍・均一化した後、100 µL を 15 mL 遠心管（Eppendorf 社）に分注し、正確に秤量した。各試料に 3.9mL のアルカリ希釈液を添加し、ボルテックス混合後、MARS 6（CEM Corporation 社）を用いてマイクロ波処理を行った。マイクロ波処理条件は、チューブの耐熱限度を超えないよう最高 80 度に設定した。処理後、試料を室温まで冷却し、内部標準を含む 4 mL の界面活性剤溶液を加え、反転混合し、均一化したものを分析試料とした。アルカリ希釈液は、4%テトラメチルアンモニウム水酸化物（富士フイルム和光純薬）および 0.1%EDTA（4H、EDTA フリー酸；同仁化学研究所）を用いて調製した。洗浄液は、4% 2-ブタノールおよび 0.1% ポリオキシエチレン（10）オクチルフェニル（いずれも富士フイルム和光純薬）から調製した。インジウム（In）、ロジウム（Rh）、テルル（Te）、タリウム（Tl）、およびイットリウム（Y）（SPEX CertiPrep）を内部標準物質として添加し、最終濃度を 10 ppb とした。

BMIC は、誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）を用いて測定した。分析には ICP-MS/MS（Agilent™8900 モデル、Agilent Technologies）を使用した。連続試料導入システムは、オートサンプラー（Agilent Technologies, SPS 4 Auto sampler）、MicroMist ネブライザー、ならびに直径 2.5 mm のインジェクターおよびシールドトーチシステムを備えた石英トーチで構成した。詳細な測定条件を表 2 に示す。サンプルローブの洗浄には、ブランク試料調製時と同一の溶液を用いて洗浄した。

分析バッチには、ブランク試料および精度管理試料（SRM 1953）の測定を含めた。分析精度は、SRM 1953 の測定値により評価した。SRM 1953（母乳）のヨウ素濃度参考値は 193 ng/g であり、本研究における測定値は 190 ng/g（CV 1.4%）であった。

4）質問票調査

質問票を用いて、主要な交絡因子に関する情報を収集した。具体的には、母親の年齢、妊娠前の Body Mass Index（BMI）、分娩様式、受動喫煙、世帯年収、母親の学歴、経産回数、ならびに乳児の性別、調査時の月齢、出生体重、および調査時体重を収集した。

5）統計解析

BMIC は右裾の長い分布を示したため、すべての解析には対数変換値を用いた。前乳と後乳の一致性ならびに BMIC の日内変動・日間変動を評価するため、級内相関係数（intraclass correlation coefficients: ICCs）を算出した。ICC 値は Rosner（*Thomson-Brooks/Cole 2010*）の分類に

従い、0.4 未満を「低い（poor）」、0.40〜0.75 を「中程度（fair）」、0.75 超を「高い（excellent）」と分類した。

母乳中のヨウ素を信頼性高く把握するために必要な母乳サンプル数を推定する目的で、Spearman–Brown 予測式を適用した。変動の大きさを定量化するため、変動係数（coefficient of variation: CV）を、標準偏差（SD）を平均値で除した値として算出した。すべての統計解析は SPSS（IBM Corp.）を用いて実施した。

C. 研究結果

11 組の母子ペアの基本特性は表 3 に示す。母親の平均年齢は 33.1 ± 3.6 歳であり、妊娠前 BMI は 21.7 ± 2.9 kg/m²であった。乳児の 63.6%は男児であった。BMIC を表 4 に示す。1 日目の朝（08:00–10:00）に採取した前乳の BMIC 中央値は 226.5 ng/g（5–95 パーセンタイル値：72.4–395.9）であり、後乳では 195.0 ng/g（65.4–394.9）であった。

まず、前乳と後乳の一致性を評価した。表 5 に示すように、3 日目朝を除くすべての採取時点において ICC は 0.9 を超えており、前乳と後乳の間で高い一致性が認められた。次に、同一日の朝・昼・夕の測定値を用いて日内変動を評価した。日内変動に対する ICC は 0.334 であり、時間帯間の一致性は低かった。さらに、連続した 3 日間の朝に採取した BMIC を用いて日間変動を評価した。その結果、ICC は−0.208 と負の値を示し、個人間変動よりも個人内の日間変動の方が大きいことが示された。

Spearman–Brown 予測式を用いて、ICC が少なくとも 0.7 に達するために必要な母乳サンプル数を推定した。その結果、日内変動を考慮した場合には約 5 サンプル、日間変動を考慮した場合には約 9 サンプルが必要であることが示された。

D. 考察

本研究では、BMIC は前乳と後乳の間で高い一致性を示した一方、日内および日間変動は大きく、単回の母乳採取では個人の通常の BMIC を十分に評価できない可能性が示された。実際に、前乳と後乳の ICC はほとんどの比較で 0.9 を超えており、高い一致性が認められた。一方、日内および日間変動に対する ICC は著しく低く（それぞれ ICC = 0.334 および −0.208）、BMIC の変動には前乳・後乳の違いよりも時間的変動が大きく寄与している可能性が示された。ヨウ素は主に食事由来であり、特にだし製品など、摂取量が食事ごとあるいは日ごとに大きく変動しやすい食品に多く含まれている。このような食事由来の変動性により、母体内ヨウ素状態が短時間で変動し、その結果として BMIC にも顕著な日内および日間変動が生じた可能性がある。

Zhang ら（*J Nutr 2023*）は、標準化された母乳採取時間として朝の時間帯を推奨していることから、本研究では先行研究との比較のため、朝に採取した前乳の値を用いた。本研究で観察された BMIC の中央値（1 日目朝の前乳 226.5 ng/g）は、多くのヨーロッパ諸国で報告されている BMIC 値（一般的に 100 μg/L 未満）よりも顕著に高く、ヨウ素充足集団で通常観察される 150–180 μg/L（*Azizi F. and Smyth P. Clin Endocrinol 2009*）の範囲を上回っていた。この高い BMIC は、日本特有の高ヨウ素食習慣を反映している可能性があり、その背景には昆布および昆布だしを中心とした食習慣があると考えられる（*Katagiri R. et al. Br J Nutr 2015*）。全体として、本研究で観察された BMIC は、乳児のヨウ素

必要量を満たすために必要と推定される濃度を上回っており、本研究対象集団においてヨウ素不足が広く存在する可能性は低いことが示唆された。しかしながら、乳児のヨウ素必要量を満たしつつ過剰摂取を避けるためには、BMIC は約 150 μg/L 程度が適切であると提案されている（*Dror DK. and Allen LH. Adv Nutr 2018*）。本研究では BMIC に大きな個人差が認められたことから、一部の乳児ではヨウ素不足または過剰摂取が生じている可能性は否定できない。

前乳と後乳の間で高い一致性が認められたことには、生物学的妥当性がある。母乳中のヨウ素は主として水溶性成分を含むホエイ画分に存在しており、総ヨウ素量の 80〜90%を占める一方、脂肪画分に存在するのは約 2%に過ぎないと報告されている（*Fernández-Sánchez LM. et al. J Trace Elem Med Biol 2007*）。脂質濃度は授乳に伴って増加することが知られているが、ヨウ素濃度は乳汁分画の影響を受けにくいと考えられる。さらに、前乳と後乳の間で BMIC に有意差が認められなかったとする先行研究（*Azizi F. and Smyth P. Clin Endocrinol 2009*; *Andersson M. et al. J Clin Endocrinol Metab 2010*）も本研究の結果を支持している。

これに対して、日内および日間変動において観察された低い ICC 値と高い変動係数（CV 中央値：それぞれ 31.1%および 51.8%）は、BMIC に大きな個人内変動が存在することを示している。この変動は、生体液中のヨウ素濃度が食事摂取に動的に応答することが知られていることから、母親のヨウ素摂取量およびヨウ素恒常性の短期的変動を反映している可能性がある。日本では、ヨウ素含有量の高い食品を断続的に摂取する食習慣を特徴としており、その結果、ヨウ素摂取量に著しい短期変動が生じる可能性がある（Katagiri et al., 2015）。さらに、摂取されたヨウ素の 90%以上は吸収され、24〜48 時間以内に尿中へ排泄されること、また尿中ヨウ素濃度は直前数時間の食事摂取を反映することが報告されている（*Zimmermann MB, Endocr Pract 2013; Eriksson J. et al. Br J Nutr 2023*）。これらの生理学的特徴が、本研究で観察された BMIC の日内および日間変動に寄与していると考えられる。特に、日間変動に対して認められた負の ICC 値は、本研究のサンプリング条件下では、個人間分散よりも個人内の日間変動分散の方が大きかったことを示しており、日をまたいだ BMIC 測定の再現性が低いことを意味している。これらの結果を総合すると、BMIC は安定した長期的バイオマーカーというよりも、最近の母親のヨウ素摂取を反映しやすい指標である可能性が示唆される。したがって、乳児のヨウ素摂取量や母親のヨウ素状態を評価する際に単一の母乳サンプルのみに依存すると、摂取状況を過小評価または過大評価する可能性がある。そのため、研究間の比較可能性を向上させ、測定変動を低減する上で、採取時点の標準化が重要であると考えられる。

方法論的には、これらの知見は、単一の母乳サンプルでは個人の通常のヨウ素状態を信頼性高く評価できない可能性を示している。Spearman–Brown 予測式に基づくと、許容可能な信頼性（ICC ≥ 0.7）を達成するためには、日内変動を考慮した場合は約 5 サンプル、日間変動を考慮した場合には約 9 サンプルが必要であると推定された。本研究結果と一致して、先行する反復測定研究でも、±20%の精度範囲内で 95%の信頼度をもって個人のヨウ素状態を評価するためには、9 サンプルが必要であると推定されている（Guo et al., 2022）。これらの結果は、授乳婦およびその乳児におけるヨウ素摂取状況を評価する今後の疫

学研究および栄養学研究において、反復採取プロトコルを検討すべきであることを示唆している。本研究にはいくつかの限界がある。第一に、サンプルサイズが小さかったため、推定されたICCの精度および一般化可能性には限界がある。本研究では、集中的な反復採取デザインを採用したことから、サンプルサイズよりも個人内の時間的変動の評価を優先した。その結果、参加者数は限定されており、本研究で得られた信頼性推定値は、確証的というより予備的な結果として解釈する必要がある。第二に、参加者はすべて日本人女性であり、日本人は他集団と比較して昆布などへの依存度が高いため、一般的にヨウ素摂取量が高く、かつ変動も大きい。そのため、本研究結果を、異なる食事性ヨウ素供給源や摂取レベルを有する集団へ一般化する際には注意が必要である。第三に、本研究では食事摂取データを収集していなかったため、特定の食事性供給源や短期的な食事変動がBMICの変動にどの程度寄与しているかを検討することができなかった。これらの要因は、本研究で観察された個人内変動を部分的に説明する可能性がある。

E. 結論

結論として、BMICは前乳と後乳の間で高い一致性を示した一方で、個人内では大きな日内および日間変動が認められた。これらの結果は、単一の母乳サンプルでは個人のヨウ素状態を十分に把握できない可能性を示しており、今後の研究において反復採取プロトコルの重要性を示唆している。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表1 母乳の採取タイミング

	朝（8-10時）	昼（11-13時）	夜（18-20時）
1日目	前・後	前・後	前・後
2日目	前・後		
3日目	前・後		

表２　ICP-MS 測定条件

RF power	1550 W	
RF matching	1.20 V	
Sample/skimmer cone	Nickel cones	
Sampling position	8mm	
Nebulizer gas	1.08 L/min	
Nebulizer uptake	Micromist concentric nebulizer	
Option gas	-	
Nebulizer pump	0.10 rps	
Spray chamber temperature	2℃	
Make up gas	-	
Aux. gas	0.90 L/min	
Plasma gas	15.0 L/min	
Collision gas flow rates (He gas)	L-He: 3.5 mL/min	
	H-He: 4.7 mL/min	

ICP-MS: inductively coupled plasma-mass spectroscopy, RF: radio frequency.

表 3 対象親子の基本属性 (n = 11)

	平均 ± 標準偏差, 中央値 (5–95%tile), 数 (%)
母親の属性	
調査時の母親の年齢	33.1 ± 3.6
妊娠前 BMI	21.7 ± 2.9
出産形態 (%, 経腟分娩)	9 (81.8)
妊娠中の受動喫煙 (%, 有)	4 (36.4)
家庭の年収	
< 500 万円	5 (45.5)
501-700 万円	3 (27.3)
≥ 701 万円	3 (27.3)
母親の最終学歴 (%, ≥12 年)	9 (81.8)
出産歴 (%, 経産)	45.5
母親のメチル水銀推定摂取量 (μg/kg/w)	1.021, 0.510-2.654
子どもの属性	
性別 (%, 男児)	7 (63.6)
調査時の月齢	
3 ヶ月	4 (36.4)
4 ヶ月	5 (45.5)
5 ヶ月	2 (18.2)
出生体重 (g)	3045 ± 314
調査時の体重 (g)	6861 ± 798

BMI: body mass index

表 4 母乳中ヨウ素濃度 (ng/g)

	前乳				後乳			
	n	中央値	5%tile	95%tile	n	中央値	5%tile	95%tile
1 日目								
朝 (08:00-10:00)	11	226.5	72.4	395.9	10	195	65.4	394.9
昼 (11:00-13:00)	11	174.6	69.2	906	10	183	60.4	732.1
夕 (18:00-20:00)	10	626.4	98.2	1897.6	9	807.4	100	1874.3
2 日目								
朝 (08:00-10:00)	10	306.7	76.7	1139.3	9	391.1	69.3	1109.4
3 日目								
朝 (08:00-10:00)	11	205.7	97.2	413.3	11	198.4	90.2	1162

表 5 母乳中ヨウ素濃度における前乳・後乳、日内・日間変動に対する級内相関係数

	ICC
前乳 vs 後乳	
前乳 vs 後乳 (朝, 1 日目)	0.975
前乳 vs 後乳 (昼, 1 日目)	0.966
前乳 vs 後乳 (夕, 1 日目)	0.993
前乳 vs 後乳 (朝, 2 日目)	0.942
前乳 vs 後乳 (朝, 3 日目)	0.500
変動	
日内変動	0.334
日間変動	-0.208

ICC, intraclass correlation coefficients