

症例報告

ヨウ素欠乏による甲状腺腫および甲状腺機能低下症を生じた重症心身障害児の1例

三谷 爽, 松本 浩, 仁紙千尋, 萩原秀俊, 植松賢司, 座波清誉, 鈴木秀一,
浅野貴子, 野々山恵章

防医大誌 (2021) 46 (4) : 174 - 178

要旨: 経口摂取困難を伴う重症心身障害児は、栄養を経腸栄養剤や濃厚流動食に依存していることが多いが、経腸栄養剤の中にはセレンやヨウ素などの微量栄養素がごくわずかしが含まれていないものがある。我々は長期に経腸栄養剤を使用していた重症心身障害児において、著明な甲状腺腫大と遊離サイロキシン (FT4) の低下を認めた。超音波検査では甲状腺は峡部・両葉ともびまん性に腫大し、血流は著明に増加していた。甲状腺刺激ホルモンの上昇はなかったが、甲状腺の自己抗体は陰性であり、尿中ヨウ素が検出感度以下であったことから、ヨウ素欠乏による甲状腺腫および甲状腺機能低下症と診断した。FT4はヨウ素補充により回復し、甲状腺腫も徐々に縮小した。栄養補給を経腸栄養剤に依存している重症心身障害児では、栄養状態や甲状腺機能を適宜調べ、微量元素の欠乏や甲状腺機能低下症の合併について把握することが、患児の成長や精神運動発達の向上のために重要である。

索引用語: 重症心身障害児 / 経腸栄養剤 / 微量栄養素 /
ヨウ素欠乏 / 甲状腺腫 / 甲状腺機能低下症

緒言

経口摂取困難を伴う重症心身障害児は、栄養を経鼻胃管あるいは胃瘻からの経腸栄養剤や濃厚流動食に依存していることが多い。「医薬品」である経腸栄養剤の中には、セレンやヨウ素などの微量栄養素がごくわずかしが含まれていないものがあり、さらには法的規制などにより医薬品の改良は困難である¹⁾。ヨウ素欠乏により甲状腺機能低下症を生じるが、重症心身障害児においては不活発、便秘などの症状から甲状腺機能低下症を想起することは困難が伴う。我々は長期に経腸栄養剤を使用していた重症心身障害児において、びまん性の甲状腺腫および遊離サイロキシン (FT4) の低下を認め、甲状腺刺激ホルモン (TSH) の上昇はなかったが尿中ヨウ素の減少があり、ヨウ素欠乏による甲状腺機能低下症と診断した症例を経験した。なお、こ

の症例を報告するに際し、患者本人及び代諾者から同意を得た。

症例

前頸部腫脹を呈する8歳女児。既往歴として生後3か月から難治性てんかん発作があり、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん (migrating focal seizure of infancy: MFSI) と診断され、抗てんかん薬 (臭化カリウム, フェノバルビタール, クロナゼパム) による治療が行われていた。遺伝子検査で低分子量G蛋白質をコードする *RHOBTB2* の新規ミスセンス変異を認めており、これによる難治性てんかん・てんかん性脳症と診断されていた²⁾。卵、小麦、かに、えび、そば、ショウガ、果物、ペニシリン系抗菌薬にアレルギーがあり、キウイフルーツによるアナフィラキシーショックの既往があった。4

歳ごろから経口摂取困難となり、多くの食物抗原に対するアレルギーがあるため、6歳頃からラコール®による経腸栄養のみを行っていた。8歳10か月頃に前頸部腫脹が出現した。8歳11か月時の診察では、バイタルサイン（体温37.0℃、血圧100/40mmHg、脈拍90回/分）に異常はなく、身体所見で眼球突出を認めなかったが、前頸部に弾性軟、びまん性に腫大した甲状腺を認め、七條分類はⅢ度であった（図1A）。頸部リンパ節腫脹は認めなかった。心音・呼吸音に異常なく、発汗増加、皮膚の乾燥、著明な体重の増減、便秘、下腿浮腫などの症状はいずれも認めなかった。9歳5か月時の血液検

査（表1）では、FT4の低下を認めたが遊離トリヨードサイロニン（FT3）は正常～やや高値であり、TSHは正常範囲内であった。抗TSH受容体抗体（TRAb）、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、抗サイログロブリン抗体はいずれも陰性であった。超音波検査では甲状腺は峡部・両葉ともびまん性に腫大し、血流は著明に増加していた（図1B,C）。甲状腺の辺縁鈍化・表面不整像は認めず、内部エコーは低下しており不均一粗雑で、超音波検査上はバセドウ病を疑う所見であった。

顕著な甲状腺腫大とFT3の上昇を認め、超音波検査で血流の増加を認めた点からはバセド

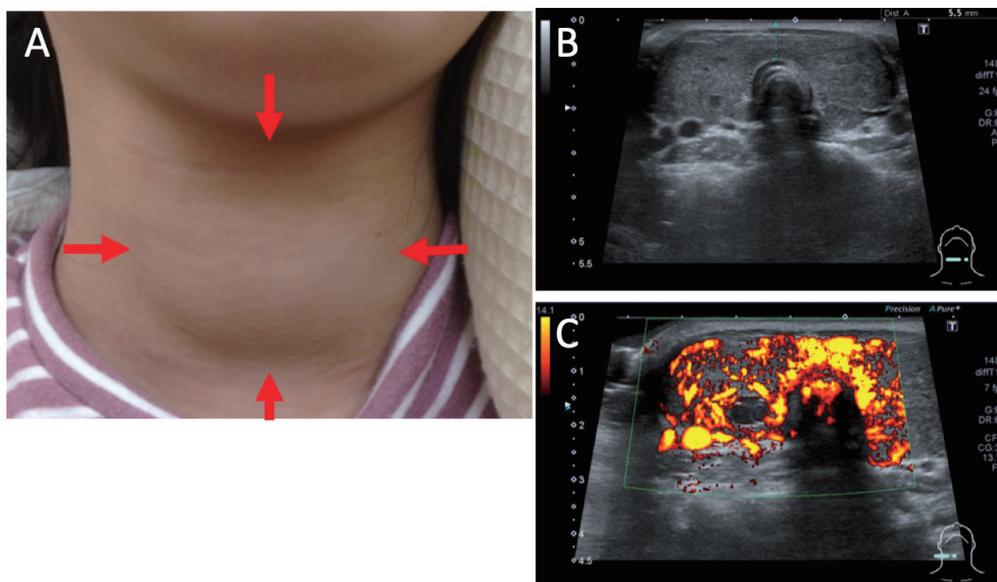


図1 前頸部所見 (A) および超音波検査所見 (B, C)

前頸部にびまん性に腫大した甲状腺を認める（七條分類Ⅲ度）(A)。超音波検査では甲状腺は峡部・両葉ともびまん性に腫大し (B)、血流は著明に増加していた (C)。甲状腺のサイズ：峡部 5.5 mm, 右葉 23 × 18 × 54 mm, 左葉 22 × 16 × 57 mm。

表1 血液検査結果

【血液】		ALP	962	IU/L	Zn	37	μg/dL	
WBC	10,000	/μL	TP	7.5	g/dL	Cu	126	μg/dL
Neutro	48.5	%	Alb	4	g/dL	総カルシウム	9.5	μmol/L
Lymph	38.9	%	T-Chol	113	mg/dL	【甲状腺関連】		
RBC	434 × 10 ⁴	/μL	Glucose	97	mg/dL	TSH	2.95	μIU/mL
Hb	13.5	g/dL	BUN	7	mg/dL	FT3	4.18	pg/mL
Plt	39.9 × 10 ⁴	/μL	Cre	0.23	mg/dL	FT4	0.5	ng/dL
【生化学】		Na	140	mmol/L	Tg	1400	ng/mL	
T-Bil	0.19	IU/L	K	4	mmol/L	TRAb	0.9	IU/L
AST	42	IU/L	Cl	104	mmol/L	抗TPO抗体	<9	U/mL
ALT	43	IU/L	Ca	9.1	mg/dL	抗Tg抗体	13	U/mL
LDH	216	IU/L	CK	239	IU/L			

Tg:サイログロブリン, TRAb:抗TSH受容体抗体, TPO:甲状腺ペルオキシダーゼ

ウ病が疑われたが、TSHの低下がなく、TRAbも陰性であった。橋本病としては超音波検査の所見および抗TPO抗体、抗サイログロブリン抗体が陰性である点が診断基準を満たさなかった。これらの検査結果から、甲状腺腫の原因として抗甲状腺抗体陰性の慢性甲状腺炎を考え、しばらく経過観察を行った。一方で患児は多くの食物抗原にアレルギー反応を示し、実際にアナフィラキシーを生じた既往があるため、栄養は6歳頃から経腸栄養剤のラコール®のみを投与していた。このことから、ヨウ素欠乏による甲状腺腫の可能性を考え、尿中総ヨウ素濃度を測定したところ、25 μ g/L未満と明らかな低値を示した。TSHの上昇が認められない点について下垂体機能低下症の合併を疑い、TRH負荷試験を施行した(表2)。TSH頂値は5.13 μ IU/mLであり、低反応の基準(<5 μ IU/mL)は満たさないが、日本人小児コントロールにおける平均値(11 μ IU/mL)³⁾と比べて低い反応だった。以上の結果から、本患児の病態としてはヨウ素欠乏による甲状腺腫および甲状腺機能低下症であり、下垂体前葉機能の低下によりTSHの上昇が乏しかったと考えられた。

甲状腺腫および甲状腺機能低下症に対して、9歳11か月からヨウ素補充による治療を開始した。肺炎を併発し点滴加療を行っていたため、当初は微量元素製剤(エレメンミック®)の点滴を行い、その後ヨウ化カリウムの内服(0.3mg/日)を開始した。ヨウ素補充を開始してから1か月でFT4は0.50ng/dLから1.25ng/dLへと正常範囲内まで上昇がみられ、また甲状腺腫

も徐々に縮小を認めた。栄養については胃瘻を造設し、ラコールのみでなく海藻スープ、ジュース類も投与するようにした。また、血液検査でカルニチン欠乏症を認めた(総カルニチン9.5 μ mol/L、基準値45~91 μ mol/L)ため、レボカルニチンの内服も開始した。ヨウ化カリウムは6か月後に中止したが、その後もFT4の低下は認めていない。

考 察

本症例は多くの食物抗原に対するアレルギー反応があったため、栄養を経腸栄養剤のみに頼っていた結果、ヨウ素欠乏による甲状腺腫・甲状腺機能低下症をきたした。ヨウ素は必須微量元素の1つであり、甲状腺の濾胞上皮細胞で有機化され、甲状腺ホルモンの構成成分となる⁴⁾。ヨウ素摂取は過剰でも欠乏でも甲状腺機能低下症をきたすが、ヨウ素含有量の多い海藻類を摂取することが多い日本では、ヨウ素欠乏による甲状腺障害は非常に稀である。しかし、栄養補給を長期間にわたり経腸栄養剤に依存している重症心身障害児では、本症例のようにヨウ素欠乏による甲状腺腫・甲状腺機能低下症が起こりえる。

本症例では著明な甲状腺腫およびFT4の低下を認めたにも関わらず、TSHの上昇がなく、ヨウ素欠乏による甲状腺機能低下症の診断までに時間を要した。TRH負荷試験で基準値は満たさないがTSHの低反応を認めたこと、および尿中ヨウ素排泄量の低下から、軽度の下垂体前葉機能低下を合併したヨウ素欠乏による甲状腺機能低下症と診断し、ヨウ素補充によりFT4は速やかに正常値まで回復した。今回の経過を振り返ってみると、TSHはFT4の動きに合わせて正常範囲内で増減しており(図2)、FT4による下垂体前葉のフィードバック作用は弱いながらも機能していたと考えられた。鑑別診断として薬剤性の甲状腺機能低下症があり、カルバマゼピンやフェニトインを内服しているてんかん患者では、甲状腺機能低下症の副作用を生じることが報告されている⁵⁾。本症例が内服していた抗てんかん薬にはこの2剤は含まれておらず、またヨウ素補充により症状の改善を認めたことから、薬剤性の甲状腺機能低下症は否定

表2 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)負荷試験*

	TSH (μ IU/mL)
負荷前	0.49
30 min.	5.13
60 min.	2.77
90 min.	1.66
120 min.	0.89

TSH: 甲状腺刺激ホルモン

*TRH 200 μ g (10 μ g/kg) 静注

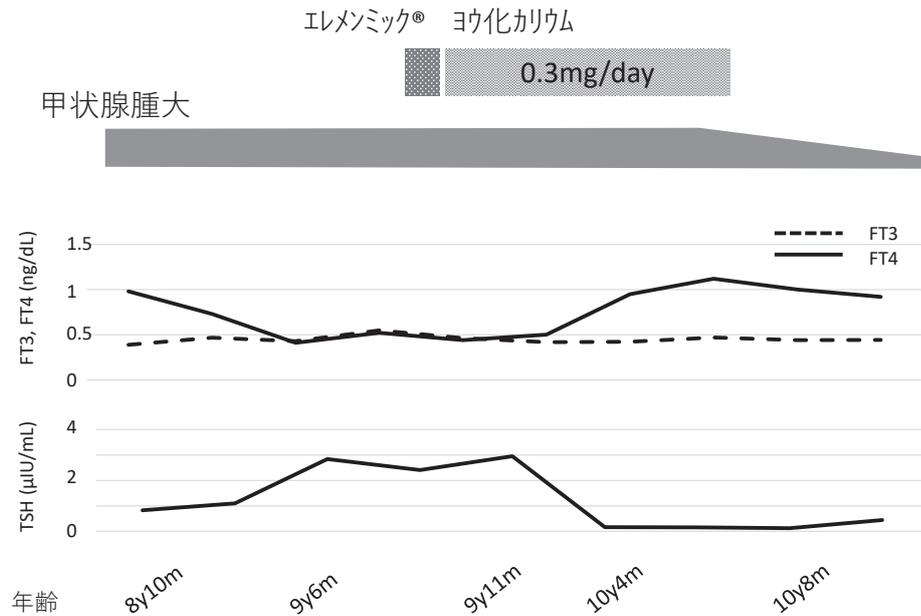


図2 甲状腺機能および治療経過

的であった。

世界的には、大陸内部や海産物を摂取しない国ではヨウ素欠乏が大きな問題で、食塩にヨウ素酸塩を添加してヨウ素欠乏を予防している¹⁾。わが国ではヨウ素欠乏が問題になることは稀だが、1991年に山内らが経腸栄養剤によるヨウ素欠乏性甲状腺機能低下症の2例を最初に報告し⁶⁾、その後志賀らが同様の症例を報告している⁷⁾。いずれの症例も重症心身障害児であり、ヨウ素含有量の少ない経腸栄養剤を長期に投与されていたことが原因であった。多くの特殊ミルクや、経腸栄養剤のエンシュア・リキッド[®]、ラコール[®]などではヨウ素を含んでおらず、これらのミルクや経腸栄養剤を単独で長期使用することによりヨウ素欠乏による甲状腺腫、甲状腺機能低下症を生じることが予想される⁸⁾。近年発売されたイノラス[®]や、比較的容易に組成を改良できる「食品」に相当する経腸栄養剤は、ヨウ素を始め多くの欠乏しやすい栄養素を含んでいるが、高浸透圧であることや、人によっては下痢・便秘などの副作用もあり、あるいは経済的な理由からヨウ素含有量の少ない経腸栄養剤を使用し続けることも多いと考えられる。経腸栄養剤を使用する場合は、製剤の選択を十分に行い、単独で長期に使用せざるを得ない場合は、含有量が少ない栄養素の補充を考慮すべきである。海藻スープや、昆布だし入りの

みそ汁の上澄みなどは、ヨウ素を多く含むため、経腸栄養剤と併用することでヨウ素欠乏を補うことができる。多種類のビタミン・ミネラルを強化した飲料サプリメントも市販されている。元々活動量が少なく便秘の合併も多い重症心身障害児では、経腸栄養剤によるヨウ素欠乏および甲状腺機能低下症は見逃されていることも多いとされる¹⁾。経腸栄養剤が使用されている重症心身障害児では、栄養状態や甲状腺機能を適宜調べ、微量元素の欠乏や甲状腺機能低下症の合併について把握することが、患児の成長や精神運動発達の向上のために重要である。

結 語

栄養補給を経腸栄養剤に依存している重症心身障害児において、ヨウ素欠乏による著明な甲状腺腫、甲状腺機能低下症をきたした症例を経験した。経腸栄養剤には微量栄養素の含有量が少ないものがあるため、経腸栄養剤を単独で使用している重症心身障害児においては、微量栄養素の欠乏や甲状腺機能について注意を払い、必要に応じて栄養素の補充を行うべきである。

利益相反

本論文に関する利益相反はありません。

文 献

- 1) 児玉浩子, 清水俊明, 瀧谷公隆, 他: 特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のピットホール. 日児誌 116: 637-654, 2012.
- 2) Belal H, Nakashima M, Matsumoto H, et al.: De novo variants in RHOBTB2, an atypical Rho GTPase gene, cause epileptic encephalopathy. *Hum Mutat* 39: 1070-1075, 2018.
- 3) 松浦信夫: 先天性甲状腺機能低下症 (クレチン症) の病型診断の必要性和その判定方法. 日本マス・スクリーニング学会誌 20: 9-14, 2010.
- 4) 新美仁男: 甲状腺の構造と機能. 小児内科 30: 841-846, 1998.
- 5) 平山恒憲, 西條晴美, 糺 敏彦, 他: 重症心身障害児 (者) における抗てんかん薬による甲状腺機能低下の検討. 脳と発達 49: 19-24, 2017.
- 6) 山内秀雄, 鈴木文晴, 平山義人, 他: 長期経腸栄養施行中の重度障害児における微量元素欠乏症一特にヨード欠乏症について一. 脳と発達 23: 208-210, 1991.
- 7) 志賀勝秋, 金子衣野, 仲本なつ恵, 他: 経腸栄養剤使用中にヨード欠乏による甲状腺機能低下症を呈した1例. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 18: 3-6, 2004.
- 8) 児玉浩子: 経腸栄養剤・治療用ミルク使用で注意すべき栄養素欠乏. 脳と発達 46: 5-9, 2014.

A child with severe disability developed goiter and hypothyroidism due to iodine deficiency: A case report

Sayaka MITANI, Hiroshi MATSUMOTO, Chihiro NIGAMI, Hidetoshi HAGIWARA, Kenji UEMATSU, Kiyotaka ZAHA, Syuichi SUZUKI, Takako ASANO and Shigeaki NONOYAMA

J. Natl. Def. Med. Coll. (2021) 46 (4) : 174 – 178

Abstract: Children with severe physical and mental disabilities often rely on enteral nutrition that is fed by a tube. Some enteral diets contain very low levels of micronutrients, such as selenium and iodine, or completely lack these. In this report, we found marked goiter and low free thyroxine (FT4) level in a child with severe physical and mental disabilities, who had been on long-term enteral nutrition. Ultrasonography of the thyroid gland showed diffuse swelling of both the lobes and markedly increased blood flow. The thyroid-stimulating hormone level was not elevated; however, thyroid autoantibodies were negative, and urinary excretion of iodine was under the detectable level. This prompted us to diagnose goiter and hypothyroidism due to iodine deficiency. The FT4 level recovered with iodine supplementation, and the goiter gradually shrunk. Children with severe physical and mental disabilities, who depend on enteral nutrition, are at a risk of micronutrient deficiency and hypothyroidism. Therefore, it is important to regularly investigate the micronutrition and thyroid function in these children. Keeping an appropriate level of micronutrients and thyroid function helps improve the growth and mental development of children with severe disabilities receiving enteral nutrition.

Key words: Children with severe physical and mental disabilities / enteric nutrition / micronutrient / iodine deficiency / goiter / hypothyroidism