The Study of Endemic Seashore Goiter in Hokkaido (The 2nd Report)

Kunio SAWA

The 2nd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University
(Professor : Dr. Keimei MASHIMO)

The previous report from this clinic showed goiter areas on the seashore of Hokkaido, the northern island of Japan, where most inhabitants are taking a large quantity of iodine-rich seaweeds. In these goitrous patients, urinary excretion of iodine was high, and withdrawal of seaweed from their usual diet induced decrease in size of goiter (Higuchi 1964). It seems contradictory because the principle cause of endemic goiter is considered to be a lack of iodine. The present paper deals with various parameters of thyroid function in this peculiar endemic seashore goiter.

1. Basal metabolic rate, plasma protein-bound iodine and serum total cholesterol were within normal ranges.

2. Thyroidal I^{131} uptake was determined in the goitrous patients under different dietary conditions. In thirty-five patients taking their usual diet, mean I^{131} uptake rates were 9.6% at 3 hours and 11.7% at 24 hours. While, after restriction of seaweeds from their usual diet, the uptake was high, with a mean of 21.2% at 3 hours and 41.5% at 24 hours in fiftyseven patients. There was a significant difference between the two dietary groups ($P>0.001$).

3. Metabolism of radioactive and stable iodine was studied both during ingestion and after withdrawal of seaweed. After intravenous administration of tracer I^{131} , serial registrations of radioactivity were made in the plasma and urine as well as over the thyroid gland. When the patients were taking their usual diet containing about 10 to 20 grams of dried seaweed, radioactivity over the thyroid initially increased with time to a peak within a few hours, and subsequently decreased exponentially at same rate as plasma radioiodine. Plasma inorganic iodine (PII) was high, ranging 13.7 to 44.5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, and marked increment of thyroidal iodine space (Ts), and thyroidal iodine content ($\text{TI}=(\text{PII}\times\text{Ts})$) was shown in five of seven patients. After withdrawal of seaweed, thyroidal radioiodine increased gradually, until a peak was reached 24 hours or later after injection of I^{131} . PII was below $2\text{ }\mu\text{g}/100\text{ ml}$. However, stable iodine uptake by the thyroid ($\text{SIU}=\text{PII}\times k$) was high in four out of six patients, depending on the increase in thyroidal I^{131} clearance rate.

4. After a single injection of TSH (125 Ms units), "low thyroid reserve" of I^{131} uptake or of plasma PBI was noted in two out of five patients. In three patients response was normal or Subnormal.

5. The Inhibitory effect of carrier iodide on thyroidal I^{131} uptake was studied by the method, as described by Feinberg et al. (1959). In nine patients with seashore goiter, the magnitude of inhibition by 2 mg of carrier iodide (as I^{127}) was variable, and did not differ from those in euthyroid and thyrotoxic patients.

In regard of iodine metabolism, it is confirmed that, in the endemic seashore goiter, the thyroid can accumulate an extraordinarily large amount of stable iodine in spite of markedly increased PII. It is stressed that the seashore goiter in Hokkaido is similar to the goiter induced by iodide ingestion in several points. These facts appear to support the view that the most important pathogenetic factor of the seashore goiter is excessive and longstanding intake of iodide from seaweeds in their diet.

(pp. 633~642)

北海道における海岸性甲状腺腫の研究 (第二報)

北海道大学医学部第二内科 (指導 真下啓明教授)

沢 邦 雄

(昭和40年1月22日受付)

I い と ぐ ち

北海道の海岸地方に甲状腺腫の多いことはすでに竹中¹⁾、武田ら²⁾³⁾の報告によつて明らかにされていた。しかしその甲状腺機能、病態生理にもとづく発生原因については長く不明のままにされてきた。

最近北大第二内科教室において日高海岸地方、利尻島、礼文島の甲状腺腫について系統的に研究が行なわれ、その一部は既に発表した⁴⁾。これによると発生頻度はコンブ産地に一致し、臨床的に euthyroid で、組織学的には多くがコロイド甲状腺腫である。栄養調査および尿中無機ヨード排泄量の測定から無機ヨードとして1日に20~80mgの大量を摂取しており、海藻類の摂取を中止すると甲状腺の縮少または消失がみられた。このことから北海道の海岸性甲状腺腫地帯では、多くの甲状腺腫地帯にみられる環境のヨード欠乏はみられずむしろヨード過剰摂取の状態にあることを明らかにした⁵⁾。

本論文においてはこれら海岸性甲状腺腫患者における甲状腺機能を種々の指標により検討し、また甲状腺ヨード代謝について放射性ヨードおよび無機ヨードの投与により追求した。さらに TSH および無機ヨードの甲状腺機能におよぼす影響について検討を試みた。

II 研 究 方 法

研究に当つて放射性ヨードによる機能検査の多くは患者の食餌中のヨードにより影響をうけるが、既往の如く海岸性甲状腺腫地帯の住民の日常食餌には大量のヨードが含まれている⁶⁾。このため対象患者の食餌条件を次のような分類に従つて記載することにする。

- i) 日常食：海岸性甲状腺腫地帯住民の日常食餌で通常1日にコンブ20~80gm(乾燥重量)を摂取している⁴⁾。
- ii) 海藻食：入院患者に対し、i) とほぼ同様の食餌条件にするためコンブ1日に約15gmを味噌汁の代として与えた食餌で、この条件における尿中無機ヨード排泄量は1日に約23mgであつた⁴⁾。
- iii) ヨード制限食：入院患者に対して通常 I^{131} 摂取率の測定前に行なうように、海藻またはヨード含有量の多い食品を1乃至2週間禁じた食餌で、尿中無機ヨード排泄量は1日に約0.09~0.30mgである⁴⁾。
- iv) 海藻制限食：海岸性甲状腺腫地帯の住民の外来患者に対して海藻類の摂取を禁じた食餌で、正確なヨード摂取量は不明である。

1) 基礎代謝率 (BMR), 血清総コレステロール, および血清蛋白結合ヨード (PBI).

日高地方の中学校、高等学校生徒における甲状腺腫患者を対象とし、正常対照には同校生徒で甲状腺腫を認めぬものを用いた。BMRはSanborn型無水Metabulatorを使用し血清総コレステロールはCostelloの方法⁷⁾、血清PBIは対象患者に約1週間海藻の摂取を禁じたのち採血しGrossmann & Grossmann⁷⁾のアルカリ灰化法により測定した。

2) 甲状腺 I^{131} 摂取率

対象は日高地方及び利尻島に居住する甲状腺腫患者約81名で、食餌条件としては彼等の日常食餌および海藻制限食の2群にわけて測定を行なつた。測定法としてcarrier-freeの NaI^{131} 20~50 μ cを経口投与し、3時間および24時間後に甲状腺の放射能活性を体外計測した。測定装置としてcollimated scintillation cou-

nter に A-filter を装置したものをを用い、クリスタルの先端と甲状腺峡部皮膚面間の距離は 33cm とした、body background による誤差は大腿カウント—頸部測定と同一幾何学的条件での大腿中央部の計測値—により補正した。標準線源は患者に投与した量と同量の I^{131} を Seed⁹⁾ の方法により測定した。摂取率 (% dose) は

$$\frac{\text{頸部カウント数}-\text{大腿部のカウント数}}{\text{標準線源のカウント数}-\text{室内のカウント数}}$$

の式により計算した。

3) TSH テスト

日高地方の甲状腺腫患者 5 名について Jefferies ら⁹⁾の方法に準じ既述の方法¹⁰⁾で外因性の甲状腺刺激ホルモン (TSH) 投与に対する甲状腺 I^{131} 摂取率および血清 PBI の反応を検討した。すなわち I^{131} 20 μ c を経口投与し、3 時間後甲状腺 I^{131} 摂取率測定、 I^{131} 投与 24 時間後に TSH 125Ms 単位 (Pretilon : Schering 社製) を筋注射し、TSH 投与 24 時間後にふたたび I^{131} 50 μ c を経口投与し 3 時間後 I^{131} 摂取率を測定した。この際前回投与 I^{131} の甲状腺および大腿部に残っている値の補正を行つた。血清 PBI 値は TSH の投与直前および TSH 投与 24 時間後に採血した血清について測定した。測定条件を均一にするため灰化および比色操作は TSH 投与前後の血清を一組として同時に行なつた。

4) 甲状腺ヨード代謝動態の分析

日高地方の海岸性甲状腺腫患者 7 名、地方性甲状腺腫のみられぬ地域からの甲状腺腫患者 (散发性甲状腺腫患者) 6 名、内分泌疾患を伴わぬ海岸性甲状腺腫地帯以外での euthyroid の患者 4 名 (正常対照者) を対象とした。

患者に carrier-free の I^{131} 約 100 μ c を静注後、経時的に甲状腺部、血中および尿中の放射能活性を測定し、これらの計測値から各々の I^{131} の分布曲線を半対数紙上にあらわした。甲状腺 I^{131} の測定は摂取率の項で述べた方法に準じたが、甲状腺外部からの body background は B-filter を用いて補正した。血中 I^{131} は I^{131} 静注後反対側の肘静脈からヘパリン採血後、血漿を遠沈分離し、その I^{131} 放射能活性を well-type scintillation counter で計測し、血漿 I^{131} 濃度 (% dose/L) で表わした。尿中 I^{131} は、各時間内に排泄された分画尿の一部について血漿 I^{131} と同様の方法で放射能活性を計測し、 I^{131} 投与後の排泄蓄積率 (% dose) として表わした。尿中 I^{131} 放射能活性の高い場合は水で適当に稀釈してから測定した。血中無機ヨード濃度 (PII) は Stanley¹¹⁾ に準じて算出した。すなわち I^{131} 投与 30~60 分間に排泄された尿の I^{131} 濃度 (UI¹³¹) と I^{127} 濃度 (U I^{127}) の放射能比 (specific activity)、およびこの時間内における平均血漿 I^{131} 濃度 (PI¹³¹) から次のように計算した。

$$PII = \frac{UI^{127} \times PI^{131}}{UI^{131}}$$

また時間 0 における血中 I^{131} 濃度を PI_0^{131} とすると extrathyroidal iodine space (Es), extrathyroidal iodine content (EI) はそれぞれ次のようにあらわされる。

$$Es = 1/PI_0^{131}, EI = PI \times Es$$

尿中無機ヨードは Gross¹²⁾ の湿性灰化法により測定した。以上の測定は下述の異なつた二つの食餌条件下で行つた。

i) 海藻食群

I^{131} 投与後全例において、甲状腺 I^{131} 摂取率は数時間以内に最高に達し、その後血漿 I^{131} 濃度とはほぼ等速度で減少した (Fig. 1-A)。この場合甲状腺に摂取された I^{131} (TI¹³¹) と血漿 I^{131} 濃度 (PI¹³¹) の比は一定とみなしうるので、これらの値から甲状腺ヨードスペース (Ts)¹³⁾ を次のように計算した。

$$Ts = TI^{131}/PI^{131},$$

また理論的に甲状腺に蓄積しうる stable ヨード (thyroidal iodine content)¹³⁾ (TI) は次のように算出した。TI = PII $\times$ Ts

ii) ヨード制限食群

Fig. 1-A. Metabolism of radiiodine after intravenous administration. Distribution curves show radioactivity of thyroid and in the plasma and in the urine. The patients had been put on "seaweed-rich diet" for one or two weeks.

Fig. 1-B. Metabolism of radioiodine after intravenous administration. Distribution curves show radioactivity over the thyroid and in the plasma and in the urine. The patients had been put on "iodine-restricted diet" for one or two weeks.

I^{131} 投与後甲状腺 I^{131} 摂取率は時間と共に漸次増加し24乃至48時間後に最高に達して、その後はほぼ直線的に徐々に減少することが全例に認められた (Fig. 1-B). この場合、甲状腺 I^{131} 摂取能の指標として甲状腺クリアランス (K) を用いた¹⁴⁾. すなわち I^{131} 投与後 30分 および 60分における甲状腺 I^{131} 摂取率の差 (ΔTI^{131}) およびこの間の平均血漿 I^{131} 濃度 (P I^{131}) から

$$K = (\Delta TI^{131} / PI^{131}) \times \frac{1}{30}$$

としてあらわした. また甲状腺に摂取される stable のヨード (absolute iodine uptake)¹⁵⁾¹⁶⁾ (SIU) は次のように算出した.

$$SIU = PII \times K$$

5) 無機ヨードによる甲状腺 I^{131} 摂取率の抑制効果

Feinberg ら¹⁷⁾の方法に準じて無機ヨード剤の投与が甲状腺の I^{131} 摂取率に及ぼす影響を日高地方の甲状腺腫患者 9 名, 散発性甲状腺腫患者 11 名, 甲状腺機能亢進症患者 11 名, 甲状腺腫のない euthyroid の患者 16 名について検討した. 約 1 週間海藻の摂取を禁じたのち, carrier-free の I^{131} 約 20 μ c を投与し 24 時間後第 1 回目の甲状腺 I^{131} 摂取率を測定した. 第 1 回目の I^{131} 投与 72 時間後に再び I^{131} と共に carrier としてヨード 2 mg をヨードカリとして投与し, 第 2 回目投与の 24 時間後に再び甲状腺 I^{131} 摂取率を測定した. 甲状腺 I^{131} 摂取率抑制の指標として抑制率 (I) を用いた. すなわち甲状腺 I^{131} 摂取率値の第 1 回目および第 2 回目の値を T_1, T_2 とすると $I(\%) = (T_1 - T_2) / T_1 \times 100$ で表わされる.

III 結 果

1) BMR, PBI, 血清総コレステロール

海岸性甲状腺腫患者における BMR, PBI および血清総コレステロール値はいずれも正常範囲内にあり, またその平均値は同地方における非甲状腺腫のそれとくらべ推計学的に有意の差はなかつた (Table 1).

Table 1. Various parameters of thyroid function in goitrous patients and non-goitrous subjects in Hidaka district

		Number of patients	Range	Mean	S.D.
BMR (%)	Coast goiter	37	-17 ~ +25	5.6	10.9
	Control	10	-20 ~ +24	4.4	15.2
PBI (ug/100ml)	Coast goiter	36	3.4 ~ 8.2	6.0	2.3
	Control	23	4.2 ~ 8.4	5.5	1.2
Total cholesterol (ug/100ml)	Coast goiter	24	105 ~ 208	166.3	28.0
	Control	20	114 ~ 208	160.0	20.0

2) 甲状腺 I^{131} 摂取率

i) 海藻制限食

海藻制限食 56 例における甲状腺 I^{131} 摂取率値は (Fig. 2) にしめすとおりの広い分散をしめし, その範囲は 4.0 ~ 87.5% でありその平均値は $21.2 \pm 20.5\%$ * であり, 24 時間値では 7.9 ~ 97.6% の範囲にあり平均値は $41.5 \pm 28.6\%$ であった. 56 例中 21 例 (37.5%) に 20% 以上の 3 時間摂取率値, 59 例中 21 例 (35.6%) に 40% 以上の 24 時間摂取率値のものがみられた.

* 以下平均値 $\pm$ 標準偏差を示す

Fig. 2. Thyroidal I^{131} uptake rate in goitrous patients in Hidaka district and Rishiri island. The patients had been put on usual diet and seaweed-restricted diet for one or two weeks.

ii) 日常食餌

日常食餌条件における35例の甲状腺 I^{131} 摂取率は3時間で1.0~56.8%の範囲にありその平均値は $9.6 \pm 12.4\%$ であり、24時間値では0~54.3%の範囲にあり、平均値は $11.7 \pm 11.9\%$ であつた。この二つの食餌条件における甲状腺 I^{131} 摂取率値を比較すると、日常食餌群においては海藻制限群にくらべてその平均値は低く、この傾向は3時間値または24時間値の何れによつても有意であつた ($P < 0.001$)。

3) TSH テスト (Table 2).

i) 甲状腺 I^{131} 摂取率の反応

TSH 投与後対照患者全9例において摂取率の上昇がみられた。海岸性甲状腺腫5例でも同様の傾向がみられたがそのうち1例における摂取率の増加は僅か3.3%であつた。TSH に対する反応の大きさを投与前後の摂取率の差としてあらわすと、海岸性甲状腺腫では平均 $9.5 \pm 4.3\%$ 、対照群では平均 $10.5 \pm 5.6\%$ で両群の間に有意の差はなかつた。

ii) 血清 PBI の反応

対照の全例において、TSH 投与後に PBI の増加がみられた。海岸性甲状腺腫患者の4例では2例に PBI の増加がみられなかつた。TSH 投与前後の PBI の差は海岸性甲状腺腫では平均 $1.4 \pm 2.4 \mu\text{g}/100\text{ml}$ で対照群の $5.8 \pm 1.4 \mu\text{g}/100\text{ml}$ にくらべて有意に低かつた ($0.005 > P > 0.001$)。

4) 甲状腺ヨード代謝動態の分析

i) 海藻食餌群 (Table 3).

血中無機ヨード濃度 (PII) : 全15例における平均値は $32.2 \pm 14.0 \mu\text{g}/100\text{ml}$ で、このうち海岸性甲状腺腫7例および散発性甲状腺腫6例における夫々の平均値は 31.6 ± 12.4 、 $28.7 \pm 16.9 \mu\text{g}/100\text{ml}$ で両者の間に有意の差はなかつた。

甲状腺ヨードスペース (Ts) : 海岸性甲状腺腫全7例における平均値は $13.0 \pm 9.4\text{L}$ で、散発性甲状腺腫

Table 2. Changes in the serum protein-bound iodine level and 3-hr thyroidal I^{131} uptake following administration of thyrotropin (TSH) in endemic coast goiter

Patients	Case No.	Thyroidal I^{131} uptake (% dose)			Serum protein-bound iodine ()		
		before TSH	after TSH	change	before TSH	after TSH	change
Control	1	14.7	23.4	8.7	4.6	6.9	1.5
	2	11.6	20.9	9.3	4.5	8.0	3.5
	3	25.3	36.8	11.5	6.4	7.8	1.5
	4	15.0	22.6	7.6	6.4	7.8	1.5
	5	16.6	38.6	12.0	7.3	12.3	5.0
	6	25.4	46.8	21.4	5.0	6.2	1.2
	7	25.0	40.0	15.0	5.9	10.2	4.3
	8	15.8	20.9	5.1	4.8	6.4	1.6
	9	16.0	20.0	4.0	5.4	7.0	1.6
	10	25.4	35.8	10.4	—	—	—
Cast goiter	11	5.1	8.4	3.3	6.8	6.1	-0.7
	12	6.9	14.4	7.5	4.5	8.2	3.7
	13	7.5	21.5	14.0	6.0	9.3	3.3
	14	12.6	22.2	9.6	4.0	3.3	-0.7
	15	4.0	16.9	12.9	—	—	—

Table 3. Metabolism of radioactive and stable iodine in the patients on sea-weed rich diet

Case No.	Diagnosis	Name	Plasma inorganic iodine (ug/100ml)	Thyroid space (L)	Thyroid iodine content (ug)	Urinary iodine excretion (mg/day)	Extra-thyroidal iodide space (L)	Extra-thyroidal iodine content (ug)
1	Coast goiter	N.A.	35.00	1.50	524.7	11.406	27.8	9,724.4
2		T.O.	31.43	1.86	584.6	8.378	18.5	5,814.5
3		K.M.	15.34	14.35	2,201.3	15.292	29.4	4,510.0
4		M.N.	13.70	22.50	3,082.5	11.273	38.5	5,274.5
5		N.S.	41.98	18.57	7,795.7	11.172	35.7	14,986.9
6		M.S.	44.49	20.00	8,896.0	11.828	26.3	11,700.9
7		N.K.	38.99	12.00	4,678.8	10.667	26.3	10,254.4
8	Sporadic goiter	T.S.	36.57	2.27	830.6	18.679	31.3	11,452.7
9		S.M.	15.56	3.16	491.7	29.769	45.5	7,079.8
10		H.I.	53.12	1.67	887.1	29.765	20.8	11,049.6
11		M.Y.	14.58	3.00	437.4	8.653	41.7	6,079.9
12		T.T.	13.01	3.20	416.3	11.067	38.5	5,008.9
13		T.S.	39.32	4.62	1,814.5	18.179		
14	Control	M.D.	39.06	1.52	593.7	17.747	21.1	8,241.7
15		K.F.	50.37	1.50	755.6	24.867		

全6例における平均値 $3.0 \pm 1.0L$ に比し有意に大であつた ($0.05 > P > 0.02$). このうち症例1および2を除く5例の海岸性甲状腺腫患者で T_s は $12L$ 以上の高値を示し、この5例の平均値は $17.5 \pm 4.3L$ であつた。

甲状腺 stable ヨード (TI) : 海岸性甲状腺腫および散発性甲状腺腫における夫々の平均値は 3.97 ± 0.33 , $0.81 \pm 0.53\text{mg}$ で両群の間に有意の差をみとめた ($P < 0.001$). Ts の高値を示した 5 例の海岸性甲状腺腫患者の TI はいずれも 2mg 以上で, その平均値は $5.33 \pm 2.91\text{mg}$ であつた.

Extrathyroidal iodine space (Es) : 全 14 例における平均値は $30.7 \pm 8.2\text{L}$, このうち海岸性甲状腺腫 7 例および散発性甲状腺腫 5 例における夫々の平均値は 28.9 ± 6.7 , $35.6 \pm 9.6\text{L}$ で両者の間に有意の差はなかつた.

Extrathyroidal iodine content (EI) : 全 14 例における平均値は $8.9 \pm 4.0\text{mg}$ で, このうち海岸性甲状腺腫 7 例および散発性甲状腺腫 5 例における夫々の平均値は 8.9 ± 9.5 , $8.1 \pm 3.1\text{mg}$ で両者の間に有意の差はなかつた.

ii) ヨード制限食群 (Table 4.)

Table 4. Metabolism of radioactive and stable iodine in the patients on iodine-restricted diet

Case No.	Diagnosis	Name	Plasma inorganic iodine (ug/100ml)	Thyroidal I^{131} clearance (ml/min)	Stable iodine uptake (ug/hr)
1	Coast goiter	K.M.	0.12	78.9	5.68
2		N.A.	0.38	18.8	4.29
3		T.O.	1.61	17.7	17.10
4		N.S.	0.24	408.3	58.80
5		M.S.	0.08	347.0	16.86
6		N.K.	0.57	204.1	69.80
7	Sporadic goiter	S.M.	0.13	4.9	0.38
8		K.K.	0.83	15.3	7.62
9		S.H.	0.95	15.0	8.55
10		A.N.	1.00	6.7	4.02
11		S.Y.	0.91	3.4	1.90
12	Control	N.M.	2.82	18.8	31.81
13		M.D.	0.50	21.0	6.30

血中無機ヨード濃度 (PII) : 全 13 例における平均値は $0.8 \pm 0.7\mu\text{g}/100\text{ml}$ で, 海岸性甲状腺腫 6 例, 散発性甲状腺腫 5 例における平均値は夫々 0.5 ± 0.6 , $0.8 \pm 0.4\mu\text{g}/100\text{ml}$ で両者の間に有意の差はなかつた.

甲状腺 I^{131} クリアランス (K) : 海岸性甲状腺腫 6 例における平均値は $179.1 \pm 166.5\text{ml}/\text{min}$ で散発性甲状腺腫 5 例における平均値 $9.1 \pm 5.6\text{ml}/\text{min}$ に比し有意の差があつた ($0.05 > P > 0.02$). とくに症例 2, および 3 の 2 例を除く海岸性甲状腺腫患者 4 例において K は $78.9\text{ml}/\text{min}$ 以上の高値を示した.

Stable ヨード摂取率 (SIU) : 海岸性甲状腺腫および散発性甲状腺腫における平均値は夫々 28.8 ± 27.9 , $4.5 \pm 3.6\mu\text{g}/\text{hour}$ で両者の間に有意の差はなかつたが, 症例 1, 2 の 2 例を除く 4 例の海岸性甲状腺腫患者で SIU は $17\mu\text{g}/\text{hour}$ 以上の高値をしめしてこの 4 例の平均値は $40.6 \pm 27.0\mu\text{g}/\text{hour}$ で散発性甲状腺腫にくらべ有意に大であつた ($0.02 > P > 0.01$).

5) 無機ヨードによる甲状腺 I^{131} 摂取率の抑制効果

各群における抑制率は Fig. 3 に示す. 海岸性甲状腺腫 9 例における抑制率は平均 $50.7 \pm 34.1\%$ であり, これを正常対照者または甲状腺機能亢進症患者および散発性甲状腺腫患者と比較して有意の差がみられなかつた. 各疾患を通じてヨード投与前の I^{131} 摂取率値 (initial uptake) と投与前後の差 (difference)

の関係をみると、図にしめすとおり $r=0.86$ ($P<0.001$) で有意の相関関係がみられ、 I^{131} 摂取率値の高いものほどヨードによる抑制の大きいことがあきらかにされた。

IV 考 按

北海道の海岸性甲状腺腫は臨床的に euthyroid であるが⁴⁾、また BMR, PBI から単純性甲状腺腫であることが明らかにされた。住民の食餌の特徴は大量のコンブを味噌汁のだしとして用いていることである。樋口⁴⁾の報告では無機ヨードに換算して1日1人平均20~80mgを摂取している。彼等の日常食に近い条件では既述の如く血中無機ヨード濃度および extrathyroidal iodine content の著しい増加があつた。このような食餌条件下でヨード代謝状態を分析すると、甲状腺への I^{131} の集積は数時間内で最高に達し、その後血中 I^{131} 濃度とほぼ同じ速度で減少するいわゆる下降型¹⁸⁾の摂取率曲線が全例にみられた。これらの値から甲状腺に蓄積する I^{131} および I^{127} のそれぞれの指標である Ts および TI を計算すると海岸性甲状腺腫の症例では異常に高いことがしめされた。このような高い値は、海藻を投与し血中無機ヨード濃度をほぼ同一にした正常対照者、または散発性甲状腺腫患者においてはみられなかつたことか

ら、海岸性甲状腺腫患者におけるヨード代謝動態の特異性の一つと考えられる。一方海藻類を制限した食餌下では甲状腺ヨード摂取量は低下し、摂取率曲線は上昇型となるが甲状腺 I^{131} クリアランスは対照に比べてなお異常に高い例が多くみられた。

これらの現象は海藻類摂取下ではロダン塩投与によつて甲状腺から著明に I^{131} が放出される事実⁵⁾¹⁹⁾と共に iodide goiter における報告と一致する¹³⁾²⁰⁾。すなわち北海道における海岸性甲状腺腫も、ヨード剤投与による iodide goiter も甲状腺に大量の無機ヨードを摂取し、大部分は有機化されずにそのまま放出されるものと思われる。Oppenheimer ら²⁰⁾はこのことから直ちにヨードによる有機化の障害→甲状腺腫の発生を推論しているが、大量の無機ヨードが摂取された場合、 I^{131} でみた有機化の比率が少なくても、stable の有機ヨードの絶対量の減少があるとは云えない。即ち過剰の無機ヨードが甲状腺内に摂取されることに対する単なる合目的な適応現象にすぎない可能性も考えられる。

過剰のヨードが甲状腺腫の原因になりうるかどうかについては Wheeler ら²¹⁾がニワトリに、ヨードカリを与えて甲状腺重量の増加を報告したが Pitt-Rivers²²⁾ のラッテの実験では不変であつた。

以上の事実から北海道における海岸性甲状腺腫の地方的発生原因はコンブ中のヨードの多量の摂取により起つた iodide goiter の一種である可能性が大きいと考える。このような甲状腺腫が地方的に発生した報告は現在迄みられない。ヨード剤による甲状腺腫は Hurxthal²³⁾ の報告いらい30数例の報告がある^{20)21)24)~37)}。これらは気管支喘息などの患者でヨード剤を長期間服用後に発生したものであり、ヨード剤の中止または甲状腺未投与によつて甲状腺腫の消失をみている。組織学的にはコロイド甲状腺腫または実質性肥大の像を示す。海岸性甲状腺腫との相違点はその多くが甲状腺機能低下の臨床症状をもっている点である。しかしヨ-

Fig. 3. Effect of iodine on thyroidal I^{131} uptake rate in various thyroid disorders. The ordinate represents I^{131} uptake without added carrier, and the Abscissa represents difference of I^{131} uptake before and after administration of carrier iodide (2mg).

ド剤投与の場合はヨード摂取量ははるかに大であり、他方海岸性甲状腺腫では幼児または胎児より、長期間より少量のヨードを摂取しているため両者の間にこのような差異が生ずる可能性が充分考えられる。

Iodide goiter は稀なものであり、ヨード剤投与例の1部に甲状腺腫が発生するものと思われ、先天的素質を否定出来ない。同様のことが海岸性甲状腺腫にも考えられ、同一家系内の濃厚発生がみられ、また思春期女子に高率な事から思春期性因子も除去出来ない⁴⁾。しかしそもそも地方性甲状腺腫にはこれら先天的、あるいは思春期性因子と地方性に共通する甲状腺腫発生因子との総合になり立つものであり、この後者の因子としてのヨード関与を想定するものである。

海岸性甲状腺腫では、外因性の TSH 刺激に対して甲状腺のヨード摂取およびホルモン放出はおおむね正常の反応を示したが、一部に反応の低いものがみられた。このような Jefferies のいわゆる low thyroid reserve は単純性甲状腺腫の一部³⁸⁾、放射性ヨード投与³⁷⁾、または甲状腺切除後⁹⁾、橋本甲状腺腫³⁹⁾にもみられることが報告され、潜在的な甲状腺機能低下または内因性 TSH の過剰によるものと解される。また長期間のヨードに接触した患者⁹⁾やヨード甲状腺腫の一部²⁸⁾³³⁾³⁶⁾においても low thyroid reserve がみられたという報告、無機ヨード投与により甲状腺の TSH に対する反応が低下したという実験的報告がある⁴⁰⁾。海岸性甲状腺腫の一部でみられた low thyroid reserve もかかる過剰ヨード摂取による可能性も考えられるが、ヨード投与後も TSH に対して甲状腺の I^{131} 摂取能は反応するという報告⁴¹⁾⁴²⁾もあり、この点更に詳細な検討を必要としよう。

I^{131} の carrier として無機ヨードを投与すると甲状腺 I^{131} 摂取率は一般に低下するが Paris ら⁴³⁾はヨード甲状腺腫においてこのような無機ヨードの I^{131} 摂取率抑制効果が、正常者にくらべて大きいことを報告し、一方 Dimitriadou⁴⁵⁾ は抑制がなかつたと報告している。その他甲状腺機能亢進症¹⁷⁾、橋本甲状腺腫⁴⁴⁾でも同様の効果がみられるという。本海岸性甲状腺腫患者においては、甲状腺 I^{131} 摂取率の高い症例では無機ヨード 2 mg の投与により I^{131} 摂取率は著しく抑制されたが、全体として抑制の程度は正常者または甲状腺機能亢進症患者にくらべて著しい差はなく、また各疾患群を通じて抑制の度合(前後差)と無機ヨード投与前の I^{131} 摂取率との間に相関がみられた。この事実から無機ヨードの甲状腺 I^{131} 摂取率におよぼす抑制効果は疾患に特異的なものというより、むしろ甲状腺のヨード摂取能に関係すると考えられる。

V 結 論

- 1) 北海道の日高海岸地方および利尻島にみられる甲状腺腫患者81例につき各種の甲状腺機能を測定した。
- 2) BMR, PBI および血清コレステロールの値は甲状腺機能正常者と有意の差がなかつた。
- 3) 甲状腺 I^{131} 摂取率は正常値の上下にわたる広い分散をしめしたが海藻類の摂取を制限した食餌の状態では高値をしめすものが多く、これに比して日常食餌の状態では概して低値を示したが一部に高値を示すものもみられた。
- 4) I^{131} および I^{127} による甲状腺ヨード代謝動態分析の結果、患者のヨード過剰の日常食の場合では甲状腺外無機ヨードスペース、血中無機ヨード濃度および甲状腺の I^{127} 摂取能は著しく増加していた。
- 5) TSH 投与に対する甲状腺 I^{131} 摂取率および血清 PBI の反応は概して正常であつたが一部に低い反応を示すものがあつた。
- 6) 無機ヨード投与により甲状腺 I^{131} 摂取率の高いものは抑制率が大きであつたが疾患特異性はみられなかつた。

稿を終るに当たり、御指導、御校閲を賜った真下啓明教授に深甚の謝意を表しますと共に、本研究に対し当初より御教示、御指導を仰いだ元東京医科歯科大学故島居教授に厚く感謝致します。また終始御助言を賜った堀内淑彦助教授、鈴木邦治博士、御協力下さった共同研究者の諸兄姉に感謝致します。

本論文の内容の一部は第35回および第37回日本内分泌学会総会において発表した。

文 献

- 1) 竹中成憲：中外医事新報，462：801，(明32).
- 2) 武田勝男，新保幸太郎，新井恒人，珠玖捨男，杉村太郎，菅原英夫，斉藤誠，東海林勤一，柳田恒久，西腰敬市，牧野直孝，木谷秀次：北海道医学雑誌，20年(上)：129，(昭17).
- 3) 新保幸太郎，深井謙輔，東海林勤一，長田幸雄，山田稔，小野江為則，西腰敬市，荒木清雄，中野宏：北海道医学雑誌，21年(下)：1414，(昭18).
- 4) 樋口忠：日内分泌誌，40：982，(昭39).
- 5) 鳥居敬雄，堀内淑彦，鈴木邦治，樋口忠，沢邦雄，伊藤智彦，大滝幸哉，沢田満男，高橋和子：最新医学，19：659，(昭39).
- 6) COSTELLO, C. : Am. J. Clin. Path., 27 : 108, (1957).
- 7) GROSSMANN, A. and G.F. GROSSMANN. : J. Clin. Endocrinol., 15 : 354, (1955).
- 8) SEED, L. and B. JAFFE : J. Clin. Endocrinol., 11 : 1143, (1951).
- 9) JEFFERIES, W.M., R.P. LEVY., W.G. PALMER., J. P. STORASSALI and L.W. KELLEY : New Engl. J. Med., 249 : 876, (1953).
- 10) 鳥居敬雄，鈴木邦治：内分泌と代謝，3：40，(昭37).
- 11) STANLEY, M.M. : J. Clin. Endocrinol., 9 : 941, (1949).
- 12) GROSS, W.G., L.K. WOOD., and J.S. MCHARGUE : Anal. Chem., 20 : 900, (1948).
- 13) PALEY, K.R., E.S. SOBEL and R.S. YALOW : J. Clin. Endocrinol., 18 : 79, (1958).
- 14) SCHULTZ, A.L. and L. ZIEVE : J. Lab. & Clin. Med., 50 : 335, (1957).
- 15) KOUTRAS, D.A., W.D. ALEXANDER., W.W. BUCHANAM., J. CROOKS and E.J. WAYNE : Acta Endocrinol., 87 : 597, (1961).
- 16) KOUTRAS, D.A., W.D. ALEXANDER., W.W. BUCHANAM., J. CROOKS and E.J. WAYNE : Lancet., 2 : 784, (1960).
- 17) FEINBERG, W.D., D.L. HOFFMAN and C.A. OWEN : J. Clin. Endocrinol., 19 : 567, (1959).
- 18) 坂本良実：日内分泌誌，35：557，(昭34).
- 19) 大滝幸哉：日内分泌誌，(印刷中).
- 20) OPPENHEIMER, J.H. and H.T. MCPHERSON : Am. J. Med., 30 : 281, (1961).
- 21) WHEELER, R.S. and E. HOFFMANN : Endocrinol., 45 : 208, (1949).
- 22) PITT-RIVERS, R. : Ann. N.Y. Acad. Soc., 86 : 362, (1960).
- 23) HURXTHAL, L. : Lahey Clin. Bull., 4 : 73, (1945). (cited from (36)).
- 24) RABEN, M.S. : J. Clin. Endocrinol., 13 : 469, (1953).
- 25) MORGANS, M.E. and W.R. TROTTER : Lancet., 2 : 1335, (1953).
- 26) GOLDNER, M. G. and J. ADESMAN : Metabolism., 4 : 545, (1955).
- 27) SKAGGS, J.T. and R.A. CROOKE : J. Allergy., 27 : 377, (1956).
- 28) HYDOVITZ, J.D. and E. ROSE : J. Clin. Endocrinol., 16 : 1109, (1956).
- 29) TURNER, H.H. and R.B. HOWARD : J. Clin. Endocrinol., 16 : 141, (1956).
- 30) VANDERLAAN, W.P. : Metabolism., 5 : 640, (1956).
- 31) RUBENSTEIN, H.M. and L. OLINER : New Engl. J. Med., 256 : 47, (1957).
- 32) NIXON, P.G.F. : Brit. Med. J., 1 : 748, (1957).
- 33) DOWLING, J.T. and F.F. BECKER : Arch. Int. Med., 105 : 884, (1960).
- 34) BURROWS, B., A.H. NIDEN and W.R. BARKLEY : Ann. Int. Met., 52 : 858, (1960).
- 35) PARIS, J., W.M. McCONAHEY., C.A. OWEN., L.B. WOOLNER and R. C. BAHN : J. Clin. Endocrinol., 20 : 57, (1960).
- 36) TAGUCHI, J. and T.G. SKILLMAN : Am. J. Med. Sc., 239 : 417, (1961).
- 37) JEFFERIES, W. McK : Radiology, 73 : 341, (1955).
- 38) MARTIN, J.M. and J.B. STANBURY : J. Clin. Endocrinol., 15 : 811, (1955).
- 39) SKILLERN, P.G. and B.R. EVANS : Arch. Int. Med., 99 : 234, (1957).
- 40) RAWSON, R.W. : Ann. N.Y. Acad. Sci., 50 : 491, (1947).
- 41) DANOWSKI, T.S. : Clinical Endocrinology. 1st Ed. (1962), 328, Williams and Willkins Co., Baltimore
- 42) TAGUCHI, J.T., C.P. POWELL and N.F. NICKERSON : Arch. Int. Med., 112 : 569, (1963).
- 43) PARIS, J., W.M. McCONAHEY., C.A. OWEN, L.B. WOOLNER and R.C. BAHN : J. Clin. Endocrinol., 20 : 57, (1960).
- 44) PARIS, J., W.M. McCONAHEY, W.M. TAUXE, L.B. WOOLNER and R.C. BAHN : J. Clin. Endocrinol., 21 : 1037, (1961).
- 45) DIMITRIADOU, A. and R. FRASER : Proceeding of the Royal Society of Medicine, 54 : 345, (1961).