昆布による甲状腺中毒症

石突甲状腺研究所

石 突 吉 持

名古屋大学医学部第一内科

山 内 一 征, 三 浦 義 孝

Transient Thyrotoxicosis Induced by Japanese Kombu

Yoshimochi ISHIZUKI

Ishizuki Thyroid Clinic

Kazuyuki YAMAUCHI and Yoshitaka MIURA

First Department of Internal Medicine,

Nagoya University School of Medicine

Iodine-induced thyrotoxicosis (ITT) has not been reported in Japan. We found that excessive intake of Japanese kombu could elicit ITT. Two Japanese women, 42 and 59 years old, developed thyrotoxicosis one month and one year, respectively, after having eaten foods containing 28~140mg/day of iodine, calculated from their daily diet. Both patients had high concentrations of serum T₃, low ratios of serum T₃/T₄ or T₄/r-T₃ compared with untreated Graves' disease, and high concentrations of serum inorganic iodine compared with the mean ($M \pm SD$: $2.05 \pm 0.99 \mu\text{g/dl}$) plus 2SD in people eating common foods. Their thyrotoxic signs and symptoms disappeared, and their serum T₄, T₃, r-T₃ and T₄/r-T₃ normalized one month after the prohibition of kombu intake. To clarify the source of iodine, the iodine content of the kombu and the iodine concentration in water in which the kombu was immersed were measured. Ninety-nine % of the iodine was found in water after 15 min boiling. These findings suggest that a daily intake of more than 28mg/day of iodine in a diet containing kombu might induce ITT.

要 旨

日本では、昆布ヨードの過剰摂取による甲状腺中毒症 (ITT) の報告がない。我々は、日本人が好んで摂取する昆布の過剰摂取が ITT を発症させることを見出した。

献立表から算出したヨード量28~140mg/日を毎日摂取し、1ヶ月、1年を経て甲状腺中毒症を示した42, 59歳の女性例である。

両例の T₃は高く、T₃/T₄比、T₄/γ-T₃比は低く、無機ヨード値は正常生活者の平均2.05ug/dl の+2SD より高値であった。昆布摂取の禁止後、1ヶ月で中毒症状消失、T₄、T₃、γ-T₃、T₄/γ-T₃比は正常化した。

摂取ヨード源を明らかにするため、昆布内及び水浸昆布の出汁中ヨード量を測定した。昆布内ヨードの99%が水浸30分、煮沸15分で水溶液中に出る事を確かめた。

以上の結果は、ITTが昆布及び昆布出汁の過剰摂取により発症すること、また、昆布出汁として1日28mg/日以上ヨード量を毎日摂取すると、日本人ではITTが引き起こされる可能性があることを示唆している。

は じ め に

ヨード剤の投与後、稀に甲状腺中毒症をみる事は1820年頃から知られており、Jod Basedowと呼ばれていたが、本症はヨーロッパ、Tasmaniaなどヨード不足地帯で見る病態と見なされて来た。1972年ヨード充足地ボストンで、無機ヨード投与を受けた結節性甲状腺腫例に甲状腺中毒症が発症¹⁾したと報ぜられ、かかる病態はヨード不足とは関係なく起こりうる病態で、Iodine-Induced Thyrotoxicosis (ITT)と呼ばれるようになった。しかし、海藻によるITTは極めて少なく、今までに報告された非地方性甲状腺腫のITT²⁾では201例の中3例のみである。日本における食品昆布による障害は海岸性甲状腺腫、ヨード粘液水腫に見られるが、甲状腺機能亢進症例は未だ報告されていない。

我々は常食とする昆布が甲状腺機能を亢進させる事実を見出したので、昆布によるITT 2例の概略を述べ、病態生理について考察する。

方 法

T₄、T₃はRIA固相法、 γ -T₃はRIA-PEG法、thyroglobulin (Tg)はEIA、TSH受容体抗体TBIIはSmithのキットを用い測定した。TSHはImmunoradiometric assayを用いた高感度TSH値を測定した。血中総ヨード値及び昆布内のヨード含量はアルカリ灰化法で測定した。血中総ヨード値とRIAで測ったT₄内ヨード値との差を無機ヨード値とみなした。

ヨード摂取量は既報³⁾の方法により算出した。

症 例

症例1, W. K. (No 16502) 42才 女性

家族歴：家系内に甲状腺疾患なし

現病歴：1986年1月 前頸部腫瘍に気づき、また、昆布を多食するようになった。以来、倦怠、皮膚黒色化が強まり、1ヶ月で体重が2 kg減少した。某医にT₄19.6 μ g/dl、T₃284ng/dlといわれ、2月4日来診した。便通1日1行であった。

ヨード摂取歴：10年来昆布出汁としてヨード量約25mg/日を毎日摂取した。1986年1月からは食用昆布50g/日以上、ヨード量として平均116.5mg/日の摂取が加わり、総計141.5mg/日のヨードを1ヶ月間摂取した。造影剤使用検査既応なく、ヨード含有薬は服用していない。

現症：体重44kg、血圧136/76mmHg、脈拍88/分整、体格中等度、皮膚は暗褐色、湿潤で暖かく、手指振戦を認めた。眼球突出や視野狭窄なく、甲状腺はゴム様硬、II度大で瀰漫性に腫大し、右葉に2.8×2.7cmの硬い可動性腫瘍を触れた。心音純、胸腹部に異常なし。下肢に浮腫なし。

検査結果：BMR+35%、T₄12.8 μ g/dl、T₃197ng/dl、FT₄2.1ng/dl、FT₃8.5pg/ml、TBG19.0 μ g/ml、Tg10ng/ml、 γ -T₃52.2ng/dlと機能亢進所見であった。T₃/T₄比15.4、T₄/ γ -T₃比は24.5であった。血中総ヨード値17.6 μ g/dlと高く、TSHは0.1 μ U/mlと検出された。TGHA、MCHAは共

に陰性, TBII-1.1%, LATS も陰性であった。頸部 X-P 上石灰化なく, トルコ鞍拡大なし。超音波像では嚢胞を含み被包化された結節像であり, 吸引細胞診で腺腫像を示した(Fig.1)。HLA 検索では Aw33, A11, B44, Bw46であった。

経過: 昆布, 昆布出汁を禁止し, 1ヶ月後には脈拍80/分, 体重45.5kg となり自覚症状の消失を見た。T₄8.4 μ g/dl, T₃135ng/dl, FT₄0.9ng/dl, FT₃3.2pg/ml, γ -T₃16.5ng/dl, TSH5.3 μ U/ml, 総ヨード値6.6 μ g/dl と正常化し, T₄/ γ -T₃比が50.9と上昇した。T₃/T₄比は変化を示さなかった。甲状腺結節は2.5 $\times$ 2.6cm となり結節部のみを触れた。昆布摂取の中止3ヶ月後には, 結節が1.8 $\times$ 2.1cm と更に減少し, T₄7.9 μ g/dl, T₃125ng/dl, TSH3.4 μ U/ml となり, TRH (500 μ g 静注法) テストでは33 μ U/ml (30分) と TSH 増加が見られた。7ヶ月後も正常甲状腺機能状態であった(Fig.2)。

Fig. 1. Histological findings from aspiration biopsy of thyroid nodule (Case 1).

症例2, K. T. (No 16713) 59才 主婦

家族歴: 甲状腺疾患なし。

現病歴: 1982年頃から鼻出血, 1983年8月から下肢の浮腫, 手指振戦, 皮膚黒色化, 倦怠が出現し, 慢性肝炎と診断された。1984年9月から自己免疫性疾患といわれステロイド治療を受けたが, 症状は軽快しなかった。大腿筋萎縮, 歩行時筋肉痙直を見るようになり, 体重は2年で3 kg 減少, 胸苦しさ, 胸痛, 倦怠増強し1986年4月17日来診した。便通は1日1行であった。

ヨード摂取歴: 1982年頃から昆布出汁を用い, ヨード量約28mg/日を毎日摂取した。1984年以降に造影剤使用検査, 下剤, 含嗽剤使用歴なし。

現症: 体重52kg, 血圧172/96mmHg, 脈拍116/分整, 体格中等度, 皮膚は暗褐色, 暖かく湿潤で, 手指振戦を認めた。眼球突出や視野狭窄なし。甲状腺はゴム様硬, 瀰漫性II度大に腫大, 左葉上極に小指頭大腫瘍を触れたが, 血管雑音なし。左大腿筋萎縮, 尖足位不能, 腱反射亢進, 左前脛骨部に圧痕を残す浮腫あり。両足背動脈は触知した。

検査結果: CPK78IU/l, LDH275IU/l, ALP6.7IU/l, GOT38IU/l, GPT47IU/l, Na140mEq/l, K3.4mEq/l, Cl109mEq/l, ミオグロビン44ng/ml, IgG2260mg/dl, IgA1154mg/dl, IgM158mg/dl, ANF 陽性 speckled type, RA テストは陰性であった。甲状腺機能では T_4 12.8 μ g/dl, T_3 200ng/dl, r- T_3 37.4ng/dl, FT $_4$ 3.4ng/dl, FT $_3$ 5.5ng/dl, TSH3.6 μ U/ml, Tg16ng/ml, TBG39.4 μ g/ml, 総ヨード15 μ g/dl, TGHA, MCHA 共陰性, TBII-14.9%, LATS 陰性であった。 T_3/T_4 比は15.6であった。尿中ヨード量は5920 μ g/日であった。

経過: 昆布出汁摂取を禁止したところ, 1ヶ月後には倦怠, 胸痛, 鼻出血, 心悸亢進, 筋肉痙直は消失し, 皮膚は正常化した。血圧138/80mmHg, 脈拍88/分となり甲状腺腫も消失した。 T_4 11.2 μ g/dl, T_3 175ng/dl, γ - T_3 24.8ng/dl, TSH3.0 μ U/ml, 総ヨード10.6 μ g/dl, FT $_4$ 1.3ng/dl, FT $_3$ 3.2ng/dl, TBG39.6 μ g/ml, と正常化し, T_4/γ - T_3 比が44.3と増加した。 T_3/T_4 比は変化を示さなかった。6ヶ月後も正常甲状腺機能状態にあった (Fig. 2)。

Fig. 2. Clinical course.

検 討

1) 血中無機ヨード値

大量ヨードが体内に入った指標として, 無機ヨード値を算出した。対照症例には通常食事を摂取し, 造影剤使用のないバセドウ病5例, 正常機能甲状腺腫10例計15例を選んだ。総ヨード値は6.0から14.8 μ g/dlに分布し, 平均値 $\pm$ SDは10.35 $\pm$ 2.49 μ gであり, 無機ヨード値は0.8から3.6 μ g/dlに分布し, 平均値 $\pm$ SDは2.05 $\pm$ 0.99 μ g/dlであった。症例1の無機ヨード値は9.2 μ g/dl, 症例2では6.6 μ g/dlであり, 対照群の平均値+2SD値よりも高く, また, 昆布摂取中止1ヶ月後にはそれぞれ1.1および3.3 μ g/dlと低下し, 大量ヨードの体内に入っていた事が確認された (Fig. 3)。

Fig. 3. Serum iodine concentration in patients with thyroid disease.

- represents control.
- represents before and after prohibition of kombu for one month in I.T.T.

2) 昆布出汁中ヨード量

昆布から水溶液中に溶出されるヨード量を測定し、昆布出汁がヨード源となるかどうか検討した。昆布、根昆布（北海道日高地方産）を夫々1.0g ずつに3分割し、一つは乾燥状態のままヨード含量を測定した。他の一つは、蒸溜水300ml に浸し30分、3時間放置し、残りの一つは、100°Cの蒸溜水300ml にて15分間煮沸し、昆布内および水溶液中のヨード量を測定した。

昆布ヨード含量測定は以下のようにした。昆布を0.01N NaOH15.0ml に入れ24時間室温に放置の後 homogenize し、更に24時間室温に放置し2500rpm, 15分間遠心分離し、上清中のヨード量を測定した。

昆布および根昆布内のヨード量は乾燥時 $3.3 \pm 0.37 \text{ mg/g}$ ($M \pm SD$), $6.1 \pm 0.4 \text{ mg/g}$ であり、30分間の水浸によりそれぞれ95.2%, 64.5%が水溶液中に溶出された。3時間の水浸あるいは15分間の煮沸により、昆布、根昆布共に99%のヨードが溶液中に溶出された。従って、昆布内ヨードの略全量が水溶液、煮出汁として体内に入るものと見なされた。(Table. 1)

Table 1. Iodide content in Japanese Kombu.

Kinds of Kombu	Treatment	Iodide content (mg/g of dry kombu)		%Iodide eluted from kombu $\left(\frac{A}{A+B}\right) \times 100$
		A in effluent from kombu	B in kombu after treatment	
Kombu	30 min immersion in water	2.79	0.14	95.2
	3 hrs. immersion in water	3.09	0.06	98.1
	15 min. boiling	3.75	0.02	99.5
Root of kombu	30 min. immersion in water	3.69	2.03	64.5
	15 min. boiling	6.41	0.06	99.1

考 案

両例は家系内に甲状腺疾患がなく、甲状腺ホルモン値、BMR 高値を伴っており、臨床的に甲状腺機能亢進症とみなされたが、眼球突出なく、通常のパセドウ病に比して T_3/T_4 比が低く、TSH 受容体抗体など、甲状腺自己抗体も見出されなかった。しかもパセドウ病では中毒症時殆ど血中 TSH が検出されないのに、両例では正常域 TSH が検出され、パセドウ病のみならず、問診、Tg 値から Thyrotoxicosis factitia をも否定出来た。血中 Tg は正常値を示し、無痛性甲状腺炎よりも ITT が考えられたので、血中無機ヨードを測定したところ、両例の無機ヨード値は通常生活者に比べ極めて高い事が確認された。これらは ITT と診断しうる成績であったが、造影剤、ヨード剤使用が問診で否定された為、ヨード源を明らかにする必要がある。

九島⁴⁾の T_4 中毒症の症例はヨード源が明らかにされていない。桂⁵⁾らは食餌中ヨード量と尿中ヨード量とが略平行し、昆布佃煮を摂った日には尿中ヨード量が 3~7 mg/日にも増加すると報じている。わかめ、ひじきのヨード含量は昆布の 1/10³⁾であり、日本人摂取ヨードの多くは昆布に源を持つとみなされるため、昆布出汁内に溶出されるヨード量を測定した。昆布を30分以上水に浸すと、煮沸時と同様にほぼ全量のヨードが昆布、根昆布から水溶液中に移行する事が認められた。両例に昆布、昆布出汁摂取を禁止すると、1ヶ月後の血中無機ヨードは正常化し、甲状腺ホルモン値も正常に復した。昆布摂取中止後も6ヶ月の間甲状腺機能は正常に維持されており、両例は昆布、昆布出汁に起因した ITT である事が裏付けられた。

無機ヨードは 5 mg/日以上を摂取すると腺内ヨード有機化が急速に抑制され (Wolff-Chaikoff effect)、更に大量ではヨード粘液水腫を招く事が報ぜられているが、両例は 28~140mg/日のヨードを摂取しながら甲状腺機能亢進状態を示した。Skare⁶⁾が報告した ITT の 2 例ではヨード量としてそれぞれ 2, 10mg/日を海藻から取り、尿中へは 624, 1250 μ g/日の排泄量であり、本症例と比較した時、日本人は北歐人より遙かに多くの海藻摂取で ITT が発症することが示唆された。この事は、ヨード摂取量の多寡によってのみ甲状腺機能が左右されるものでなく、他の因子が関与することを示したものであろう。

大量ヨード摂取から中毒症状発現迄の期間は症例 1 が 1 ヶ月、症例 2 が 1 年であったが、Sobrinho⁷⁾、Savoie⁸⁾、Skare⁶⁾らの報じた無機ヨードによる中毒症の大部分の症例が摂取 6 ヶ月以

内の発症をしめしている。ヨード不足地の地方性甲状腺腫例⁹⁾では150~400 μ g/日のヨードを6日~8週間摂取しただけで機能亢進例の出現をみており、ITTはヨードの短期間投与でも発症すると考えられる。

無機ヨード剤中止後の機能正常化は速く、著者例のみならず、Skare例、Savoie例もヨード剤中止1ヶ月で正常機能に復しており、有機ヨード剤に基づくITTの平均5.7ヶ月よりも早く回復している。Legerら¹⁰⁾はITTの甲状腺組織像には炎症所見がなく、上皮細胞の局所障害像を見ると報告しており、ヨード中止後の急速な機能正常化はこの組織像の反映と思われ、ITTがヨード出納異常に基づく病態である事を示したものであろう。しかし、ヨード剤注射を受けた240例中4例にITTが発症¹¹⁾しており、昆布摂取例での発症が少ない理由は明らかでない。Skare例ではヨード再投与によりITTが発症せず、Savoie報告中の1例は6年後ヨード投与で再発しており、単一の機構障害によるものではないと考えられる。

症例1は嚢腫形成を伴う腺腫であり、症例2では、後に消失する小結節が中毒症時に見られた。ITTは自律性結節例¹²⁾に多いと言われるが、ITT85例中78.8%が正常甲状腺であったとの報告¹⁰⁾にもあるように、必ずしも結節の存在と関係して発症する病態ではない。しかし両例共昆布摂取中止により結節の縮小、あるいは、消失を見ており、また、症例1の正常機能回復時にTRHテストで正常のTSH増加反応がみられている。この事は結節内に微小の自律性小結節があり、ヨードによってホルモン産生の増加および甲状腺の腫大が引き起こされた可能性を示すものであろう。

中毒症時の γ -T₃高値、T₄/ γ -T₃比低値が昆布摂取中止後に、 γ -T₃低下、T₄/ γ -T₃増加と変わった事実は、主としてT₄優位に、一部 γ -T₃が甲状腺から一過性に分泌増加を見たことを示したものであろう。T₃/T₄比は終始変わらず、ヨードはT₄からT₃への転換を阻害しなかったと考えられる。両例の甲状腺機能亢進症は、腺内ヨード量の増加¹³⁾により何等かの機序が加わってlysosomal enzymeの放出増加やTgの蛋白分解促進¹⁴⁾がおり、血中のホルモン増加を来した結果と推測された。

昆布の過剰摂取によるITTは、T₄あるいはT₃高値、 γ -T₃高値、バ病に比してT₃/T₄比及びT₄/ γ -T₃の低値、血中無機ヨード値高値を示す病態であり、昆布中止1ヶ月後には甲状腺ホルモンが正常化し甲状腺中毒症状が消失する臨床経過に特徴づけられる一過性甲状腺機能亢進症と考えられた。

結 語

ヨード量28~140mg/日を毎日昆布出汁として摂取し、1ヶ月、1年経て発症した甲状腺中毒症の2例の検索結果を述べた。昆布摂取中止により1ヶ月以内に中毒症状消失し、昆布摂取禁止後、6ヶ月の間で再発がなく、このITTが日本人の好む昆布出汁中ヨードの過剰摂取による病態である事を裏付けた。

文 献

- 1) Vagenakis, A.G., Wang, C.A., Burger, A., F. Maloof, L.G. Braverman and S.H. Ingbar: Iodine-induced thyrotoxicosis in Boston, N. Engl. J. Med. 287: 523, 1972.
- 2) Fradkin, J.E. and J. Wolff: Iodine-induced thyrotoxicosis, Medicine 62: 1, 1983.
- 3) 石突吉持, 佐藤誠也, 平田史郎: 海藻による粘液水腫: 最新医学, 36: 589, 1981.
- 4) 九島建二, 伴 良雄, 佐藤龍次, 向井英之, 井上 紳, 新谷博一, 伊藤国彦: Iodine-induced T4-toxi-

- cosis の1例, ホと臨床, 34: (増刊) 184, 1986.
- 5) 桂 英輔, 中道律子: 日本食品中のヨード量, 栄養と食糧, 12: 342, 1960.
- 6) Skare, S. and H.M.M. Frey: Iodine induced thyrotoxicosis in apparently normal thyroid glands, Acta. Endocrinol. 94: 332, 1980.
- 7) Sobrinho, L., G. Limbert and M.A. Santos: Thyroxine toxicosis in patients with Iodine induced thyrotoxicosis, J. Clin. Endocrinol. Metabol. 45: 25, 1977.
- 8) Savoie, J.C., J.P. Massin, P. Thomopoulos and, F. Leger: Iodine-Induced Thyrotoxicosis in apparently normal thyroid glands, J. Clin. Endocrinol. Metab. 41: 685, 1975.
- 9) Limas, N. and G. Mediolos-Noto: Transient thyrotoxicosis in endemic goiter patients following exposure to a normal iodine intake, Clin. Endocrinol. 21: 631, 1984.
- 10) Leger, A., J. Massin, M.F. Laurent, M. Vincens, M. Anriol, O.B. Helal, G. Chometle, J.C. Savoie: Iodine-induced thyrotoxicosis; Analysis of eighty-five consecutive cases, Europ. Clin. Invest. 14: 449, 1984.
- 11) Maberly, G.F., J.M. Corcorau and C.J. Eastman: The effect of iodine oil on goiter size, thyroid function and the development of Jod Basedow phenomenon, Clin. Endocrinol. 17: 253, 1982.
- 12) Ermans, A.M. and Camus, M.: Modification of thyroid function induced by chronic administration of iodine in the presence of autonomous thyroid tissue, Act. Endocrinol.(Kbh) 70: 463, 1972.
- 13) Leger, A.F., P. Fragu, P. Rougier, M.F. Laurent, M. Tubiana and J.C. Savoie: Thyroid iodine content measured by X-ray fluorescence in amiodarone-induced thyrotoxicosis; Concise Communication, J. Nucl. Med. 25: 582, 1983.
- 14) Shinadiovic, J. and K. Liewendahl: Studies on proteolytic activity and function of the thyroid gland in rat administered excess iodide, Act. Endocrinol. 82: 728, 1976.

(受付日: '87. 12. 11)