症例報告

接続チューブ保護キャップのポピドンヨードにより 甲状腺機能低下症を呈した夜間腹膜透析患者の1例

竹田 慎一 道岸 隆敏 家城 恭彦 高桜 英輔
 黒部市民病院内科

key words : 夜間腹膜透析, ポピドンヨード, 甲状腺機能低下症

〈要旨〉

接続チューブ保護キャップに含まれるポピドンヨードにより、甲状腺機能低下症に陥った夜間腹膜透析 (NPD) 患者を報告する。症例は32歳、女性。1994年6月、連続的携行式腹膜透析 (CAPD) からNPDに移行したところ、甲状腺の腫大が認められるようになった。1995年7月の検査成績では、血清中の甲状腺刺激ホルモン (TSH) は $121 \mu\text{U/ml}$ にまで上昇しており、遊離 T_3 (FT_3) は 2.6 pg/ml 、遊離 T_4 (FT_4) は 0.4 ng/dl であった。甲状腺 ^{123}I 摂取率3時間値は上昇しており、血中無機ヨード (II) は $15.0 \mu\text{g/dl}$ と高値であった。なお、抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、抗 TSH レセプター抗体などの甲状腺自己抗体はすべて陰性であった。また、組織学的にも、濾胞上皮間の細胞浸潤あるいは線維化など慢性甲状腺炎を示唆する所見は認められなかった。以上より、ヨード過剰に起因した可逆性甲状腺機能低下症と診断したが、ヨード制限食による血清 II および TSH の低下はみられなかった。NPD では最初の注液時に排液がないため、接続チューブ保護キャップからしみ出したポピドンヨードが腹腔内に流入する。そこで、このポピドンヨードの流入を減少させたところ、II は $4.6 \mu\text{g/dl}$ 、TSH は $28.0 \mu\text{U/ml}$ にまで低下した。以上より、NPD 患者では接続チューブ保護キャップのポピドンヨードに起因した甲状腺機能低下症の合併に注意が必要と思われた。

Iodine-induced hypothyroidism in a patient on nightly peritoneal dialysis

Shin-ichi Takeda, Takatoshi Michigishi, Yasuhiko Ieki, Eisuke Takazakura
 Department of Internal Medicine of Kurobe City Hospital

We report hypothyroidism induced by a closed cap containing povidone-iodine in a 32-year-old female undergoing nightly peritoneal dialysis (NPD). The patient's thyroid became enlarged after switching from continuous ambulatory peritoneal dialysis to NPD in June 1994. In July 1995, the patient's serum thyroid stimulating hormone (TSH) level was found to be markedly elevated to $121 \mu\text{U/ml}$, and her serum free triiodothyronine (FT_3) and free thyroxine (FT_4) levels were 2.6 pg/ml and 0.4 ng/dl , respectively. Thyroid 3-hour radioactive iodine uptake was high. Serum inorganic iodine (II) was elevated to $15.0 \mu\text{g/dl}$. Antithyroid antibodies including antibodies to thyroglobulin, thyroid peroxidase and TSH receptor were all negative. Histologically, neither lymphocytic infiltration nor fibrosis in the interfollicular space suggestive of chronic thyroiditis was detected. Based on these findings a diagnosis of reversible hypothyroidism induced by iodine excess was made, but strict dietary iodine restriction did not decrease the patient's serum II or TSH levels. During the first infusion of dialysate in NPD, the povidone-iodine that leaks out from a closed cap flows into the peritoneal cavity because of the absence of peritoneal effluents. Preventing the flow of povidone-iodine decreased serum II and TSH levels to $4.6 \mu\text{g/dl}$ and $28.0 \mu\text{U/ml}$, respectively. Thus, attention should be directed to the complication of hypothyroidism induced by povidone-iodine-containing closed caps in patients undergoing NPD.

竹田 慎一 黒部市民病院内科 〒938 黒部市三日市 1108-1 (0765-54-2211)

〔受付：平成8年7月15日，受理：平成8年9月18日〕

図1 Changes in serum TSH and II on NPD.
NPD: nightly peritoneal dialysis,
TSH: thyroid stimulating hormone,
II: inorganic iodine.

緒言

ヨード過剰に起因した甲状腺機能低下症は、慢性甲状腺炎^{1,2)}あるいは手術・アイソトープ治療を受けたバセドウ病³⁾などの甲状腺疾患を合併している症例、および高齢者⁴⁾において発生することが報告されている。その機序としては、これらの症例では、潜在的にヨード有機化障害を有しているため、無機ヨードによるヨードの有機化抑制 (Wolff-Chaikoff 効果⁵⁾) からの escape 現象が起りにくいことが示唆されている。最近私達は、同様な病態が基礎に甲状腺疾患を合併しない透析患者においてみられることを報告した⁶⁾。今回は、連続携行式腹膜透析 (CAPD) から、自動腹膜透析装置を使用した夜間腹膜透析 (NPD) に移行した後、血中無機ヨードおよび甲状腺刺激ホルモン (TSH) の上昇が認められ、その原因として接続チューブ保護キャップのポピドンヨードの腹腔内への流入が考えられた症例を経験したので報告する。

症例

症例：32歳、女性。

主訴：甲状腺腫。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：ループス腎炎による慢性腎不全のため、1989年6月CAPDに導入された。1993年12月より、2.5%ブドウ糖液 2,000 ml, 1日4回の使

表1 Laboratory findings (July 1995)

peripheral blood	Ca	4.6 mEq/l
RBC 295×10 ⁴ /mm ³	P	7.0 mg/dl
Hb 7.9 g/dl	GOT	7 IU/l
Ht 24.2%	GPT	8 IU/l
WBC 2,800/mm ³	LDH	380 IU/l
neutrophil 62.3%	T-chol	181 mg/dl
lymphocyte 19.2%	TG	225 mg/dl
Plt 21.6×10 ⁴ /mm ³		
	serology	
biochemistry	CRP	0 mg/dl
TP 7.2 g/dl	ESR	115 mm/hour
alb 49.6%	LE test	(-)
γ 31.5%	ANA×80	(speckled)
BUN 50.6 mg/dl	anti-DNA Ab	4.6 IU/ml
Cr 13.4 mg/dl	C3	59.7 mg/dl
UA 7.3 mg/dl	C4	50.4 mg/dl
Na 139 mEq/l	CH50	27 U/ml
K 4.0 mEq/l		

用にもかかわらず、無尿かつ1日排液量が 200～300 ml と十分な除水量が得られなくなった。1994年5月の腹膜平衡試験⁷⁾では、4時間目の血清中 (P) と腹腔内液 (D) のクレアチニン濃度の比率 (D/P) が 0.68 と high average であった。そこで同年6月、自動腹膜透析装置を使用した夜間腹膜透析 (NPD) に移行した。具体的には、午後10時に自動腹膜透析装置に接続し、2.5%ブドウ糖液 2,000 ml を使用して3クール注・排液を行い、午前7時、4クール目に2.5%ブドウ糖液 2,000 ml を注液後自動腹膜透析装置から離れ、午前10時に排液を行った。NPDにより1日約700 ml の除水が得られ、腹膜効率に関しては、Ccr 4.4 ml/min/1.73 m², KT/Vurea 2.0/week/1.73 m² であった。

ところが、NPDに変更後、甲状腺腫が認められるようになった。1994年4月に 14.3 μU/ml であった血中 TSH が、1995年1月には 42.5 μU/ml にまで上昇したため、その後厳しいヨード制限食を指導した。しかしながら、同年7月にはさらに 121 μU/ml にまで上昇し、また、1994年4月に 7.0 μg/dl であった血中無機ヨードは、1995年7月には 15.0 μg/dl へと上昇した (図1)。なお、本例は過去6か月間に造影剤の使用はない。また、全身性エリテマトーデスに対する prednisolone 1日5 mg の他、amlodipine 5 mg, dox-

表 2 Thyroid function (July 1995)

FT ₃	2.6 pg/ml	total iodine	21.0 µg/dl
FT ₄	0.4 ng/dl	protein bound iodine	6.0 µg/dl
TSH	121 µU/ml	inorganic iodine	15.0 µg/dl
thyroglobulin (Tg)	669 ng/ml	¹²³ I uptake	
		3 hours	37.4%
MCHA	<×100	24 hours	42.0%
TGHA	<×100		
anti-Tg Ab (-)		iodine perchlorate discharge test	52.8%
anti-thyroid peroxidase Ab (-)			
TSH receptor Ab (-)			

azosin 2 mg, cimetidine 200 mg, 1αVitD₃ 0.5 µg, CaCO₃ 2.0 g, rHuEPO 週 6,000 単位を投与しているが、過去 6 か月間に薬剤の変更はない。

現症：身長 160 cm, 体重 42 kg. 血圧は 154/102 mmHg と高血圧がみられ、眼瞼結膜には貧血が認められた。甲状腺は七条分類Ⅲ度の瀰漫性腫大を示し、弾性硬、表面微細顆粒状で、圧痛は認められなかった。胸部・腹部には特記すべき所見は認められず、神経学的には、アキレス腱反射弛緩相の遅延はみられなかった。

検査成績：RBC295×10⁴/mm³, Hb 7.9 g/dl, Ht 24.2% と小球性低色素性貧血に加え、血清中の尿素窒素 50.6mg/dl, クレアチニン 13.4 mg/dl, 尿酸 7.3 mg/dl および無機リン 7.0 mg/dl といずれも上昇が認められた (表 1)。また、白血球は 2,800/mm³ (リンパ球 540/mm³) と減少していた。さらに、血中 γ グロブリンは 2.3 g/dl と上昇、赤沈は 1 時間値 115 mm と亢進、抗核抗体は×80 と陽性、C3, 血清補体価 (CH50) はそれぞれ 59.7 mg/dl, 27 U/ml といずれも低下していたが、抗 DNA 抗体、C4 は正常範囲であった。なお、LDH は 380 IU/l, 血中総コレステロールは 181 mg/dl といずれも正常範囲であった。

甲状腺機能では FT₃ は 2.6 pg/ml と正常下限であったが、FT₄ は 0.4 ng/dl と低下しており、TSH は 121 µU/ml と著しく上昇していた (表 2)。サイログロブリンは 669 ng/ml と著しく上昇していたが、マイクロゾームテスト、サイロイドテスト、抗サイログロブリン抗体、抗サイロイドペルオキシダーゼ抗体および抗 TSH レセプ

ター抗体など甲状腺自己抗体はいずれも陰性であった。また、血中のヨード、特に無機ヨードは 15.0 µg/dl と上昇していた。¹²³I 摂取率は、3 時間値 37.4%, 24 時間値 42.0% といずれも上昇しており、また、ヨードパークロレイト放出試験が 52.8% と陽性であった。

頸部超音波検査では、甲状腺は瀰漫性に腫大していたが、内部に嚢胞あるいは結節は観察されなかった。また、¹²³I による甲状腺シンチグラムにおいても甲状腺へのアイソトープの取り込みは均一であった。1995 年 11 月に施行した甲状腺生検では、濾胞上皮の立方状あるいは円柱状変化およびコロイドの減少が認められたが、間質の細胞浸潤・線維化など慢性甲状腺炎を示唆する所見およびアミロイド沈着は認められなかった (図 2)。

臨床経過：NPD では、午後 10 時の初回注液時、腹腔内に液が存在しないため、接続チューブ保護キャップからしみ出したポピドンヨードが腹腔内に流入することになる。そこで、初回注液中の無機ヨード濃度を測定したところ 67.3 µg/dl と、同時に測定した血中濃度 15.0 µg/dl と比較して高値であった。1995 年 8 月より、午前 10 時の NPD の終了時に腹腔内に 100 ml 程度の液を残すことにより、初回注液時腹腔内にポピドンヨードを含んだ液が入らないように工夫したところ、1995 年 10 月には血中無機ヨードは 4.6 µg/dl に低下するとともに、TSH は 28.0 µU/ml にまで低下した (図 1)。この間の投与薬剤の変更はなかった。なお、1995 年 11 月に測定した NPD における無機ヨードのクリアランスは 4.8 ml/min/

図 2 A light microscopic finding of thyroid specimen showing hyperplastic changes and marked decreased colloidal material within the follicles. (HE stain, $\times 100$)

1.73 m² であった。

考察

一般に、慢性腎不全患者の甲状腺機能については、大部分の症例において TSH が正常範囲にあることより、ほぼ euthyroid であると報告されている^{8,9)}。また、CAPD 患者においても、サイロキシン結合グロブリン、T₃ および T₄ が透析液中に漏出するが、TSH はほぼ正常あるいは軽度上昇を示すのみであり、顕性の甲状腺機能低下症にまで至ることは極めて稀と考えられている^{10,11)}。

ところで、無機ヨードの主要な排泄経路は腎であることより、腎不全患者では、血中の無機ヨードが上昇しやすい状態にある^{12,13)}。ただし、基礎に甲状腺疾患を有しない健常成人では、血中無機ヨードの上昇により一過性にヨード有機化障害 (Wolff-Chaikoff 効果) が発生するが、早期に escape 現象が起こるため、顕性の甲状腺機能低下症にまで陥ることはないといわれている⁵⁾。これまで、ヨード過剰摂取による甲状腺機能低下症は、慢性甲状腺炎^{1,2)}、¹³¹I による放射線治療あるいは甲状腺全摘出術を施行された Graves 病³⁾など

の甲状腺疾患を伴う症例、高齢者⁴⁾、新生児¹⁴⁾および lithium¹⁵⁾、amiodarone¹⁶⁾ などの薬剤服用者において報告されており、これらはいずれもヨード有機化障害を基盤に有している。

最近私達は、血清学的にも組織学的にも慢性甲状腺炎を含め明確な甲状腺疾患の合併がないにも拘わらず、ヨード過剰により甲状腺機能低下症を呈した 3 例の維持透析患者を報告し、その発生機序として腎機能障害に伴うヨード排泄障害に加え、維持透析患者では高率にヨード有機化障害を伴っていることを示した⁶⁾。また、Sato ら¹⁷⁾も、腎機能障害を有する症例では、Wolff-Chaikoff 効果の遷延化のため、ヨード過剰摂取により甲状腺機能低下症を合併しやすいことを報告している。

本例にみられた甲状腺機能低下症の特徴として、甲状腺腫を伴っていること、¹²³I 摂取率が高値であること、血中無機ヨードが上昇していること、血中無機ヨードの低下に伴い、TSH が前値の 1/4 以下に低下する、いわゆる、可逆的甲状腺機能低下症²⁾であること、以上の点があげられる。これら

の特徴は、過去に報告されているヨード過剰摂取に起因した甲状腺機能低下症のそれと合致する。

本例において、接続チューブ先端の保護キャップからしみ出したポピドンヨードが腹腔内に流入することにより、腹膜を介して吸収された無機ヨードは、多くても $(67.3-15.0) \times 2000/100 = 1046 \mu\text{g}$ と計算される。この値は、平均的な日本人のヨード摂取量 $1 \sim 5 \text{ mg}^{2,18)}$ と比較して、決して多い値ではない。しかしながら、本例では腎機能が廃絶しており、NPD によるヨードクリアランスが $4.8 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ と、正常腎機能者の約 $30 \text{ ml/min}^{11)}$ に比較して著しく低下していたことが、血中無機ヨードの上昇につながったものと考えられる。

さらに、本例では、軽微なヨード有機化障害の存在を示すヨードパークロレート放出試験¹⁹⁾が陽性であったが、検査成績、画像診断および組織学的所見上、基礎に甲状腺疾患が合併している可能性は否定的であった。したがって、慢性腎不全に起因するヨード排泄障害およびヨード有機化障害により、甲状腺機能低下症を生じているものと考えられた。

CAPD 患者におけるヨード過剰に起因した甲状腺機能低下症は、これまで腹膜炎の予防のために注液バッグ中にポピドンヨードを混入した症例において発症したと報告されているのみである²⁰⁾。NPD 患者では、接続チューブ先端の保護キャップからしみ出したポピドンヨードというわずかの無機ヨードによっても甲状腺機能低下症に陥る可能性があり、今後十分な注意が必要と思われる。

結語

CAPD から NPD へ変更後、接続チューブ先端の保護キャップからしみ出したポピドンヨードにより甲状腺機能低下症に陥った症例を経験したので報告した。

文献

- 1) Braverman LE, Ingbar SH, Vagenakis AG, Adams L, Maloof F : Enhanced susceptibility to iodine myxedema in patients with Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol* 32 : 515-521, 1971
- 2) Okamura K, Sato K, Ikenoue H, Yoshinari M, Nakagawa M, Kuroda T, Fujishima M : Reevaluation of the thyroidal radioactive iodine uptake test, with special reference to reversible primary hypothyroidism with elevated thyroid radioiodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 67 : 720-726, 1988
- 3) Braverman LE, Woeber KA, Ingbar SH : Induction of myxedema by iodide in patients euthyroid after radioiodine or surgical treatment of diffuse toxic goiter. *N Engl J Med* 281 : 816-821, 1969
- 4) Inada M, Nishikawa M, Kawai I : Hypothyroidism associated with positive results of the perchlorate discharge test in elderly patients. *Am J Med* 74 : 1010-1015, 1983
- 5) Wolff J, Chaikoff IL : Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem* 174 : 555-564, 1948
- 6) Takeda S, Michigishi T, Takazakura E : Iodine-induced hypothyroidism in patients on regular dialysis treatment. *Nephron* 65 : 51-55, 1993
- 7) Twardowski ZJ, Norph KD, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL, Nielsen MP : Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 7 : 138-147, 1987
- 8) Thysen B, Gatz M, Freeman R, Alpert BE, Charytan C : Serum thyroid hormone levels in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and regular hemodialysis. *Nephron* 33 : 49-52, 1983
- 9) Beckett GJ, Henderson CJ, Elwes R, Seth J, Lambie AT : Thyroid status in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 19 : 172-178, 1983
- 10) Robey C, Shreedhar K, Batuman V : Effects of chronic peritoneal dialysis on thyroid function tests. *Am J Kidney Dis* 13 : 99-103, 1989
- 11) Maues MGC, Santos SFF, Filho HP, Lugon JR, Cruz VP, Sampaio JC, Ruzany F : Thyroid hormone losses in CAPD. *Perit Dial Int* 15 : 266-269, 1995

- 12) Koutras DA, Marketos SG, Rigopoulos GA, Malamos B : Iodine metabolism in chronic renal insufficiency. *Nephron* 9 : 55-65, 1972
- 13) Ramirez G, O'Neill W Jr, Jubiz W, Bloomer HA : Thyroid dysfunction in uremia. Evidence for thyroid and hypophyseal abnormalities. *Ann Intern Med* 84 : 672-676, 1976
- 14) Wolff J : Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodide. *Am J Med* 47 : 101-124, 1969
- 15) Shopsy B, Shinkman L, Blum M, Hollander CS : Iodine and lithium-induced hypothyroidism. Documentation of synergism. *Am J Med* 55 : 695-699, 1973
- 16) Wiersinga WM, Touber JL, Trip MD, van Royen EA : Uninhibited thyroidal uptake of radioiodine despite iodine excess in amiodarone-induced hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 63 : 485-491, 1986
- 17) Sato K, Okamura K, Yoshinari M, Kuroda T, Ikenoue H, Okazawa K, Mizokami T, Onoyama K, Fujishima M : Reversible primary hypothyroidism and elevated serum iodine level in patients with renal dysfunction. *Acta Endocrinol* 126 : 253-259, 1992
- 18) 長滝重信 : 正常日本人の甲状腺機能. 特にヨード摂取量との関係について. *医学のあゆみ* 72 : 621-628, 1970
- 19) Takeuchi K, Suzuki H, Horiuchi Y, Mashimo K : Significance of iodide-perchlorate discharge test for detection of iodine organification defect of the thyroid. *J Clin Endocrinol* 31 : 144-146, 1970
- 20) Gavin LA, Eitan NF, Cavalieri RR, Schmidt WR : Hypothyroidism induced by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *West J Med* 138 : 562-565, 1983