
症例検討

ヨウ素過剰摂取による一過性甲状腺機能異常

田中 清

Transient thyroid dysfunction caused by excessive iodine intake.

Kiyoshi Tanaka

Iodine deficiency affects almost one billion of people worldwide, and is by far the leading cause of hypothyroidism. Japan is unique in that there are no single patients with hypothyroidism due to nutritional iodine deficiency. Thyroid abnormalities induced by excessive iodine intake, however, is not infrequent in Japan. We report here a case of young woman with severe hypothyroidism. Symptoms such as weight gain, edema, amenorrhea, and constipation were accompanied. She had habitual excessive iodine intake, with the cessation of which her thyroid abnormalities as well as her symptoms subsided.

Iodine exerts biphasic effects on the thyroid gland. Its deficiency results in diminished thyroid hormone synthesis; hence hypothyroidism, since thyroid hormones are iodine-containing amino acids. Its excess inhibits practically all functional aspects of thyroid gland; iodine uptake from circulation, thyroid hormone synthesis, and its secretion to bloodstream. What makes the matter more perplexing is the fact that the detrimental effect of excess iodine is much more likely to occur in those with pre-existing thyroid disease, even in the mild form. Furthermore, every one or two women out of ten have thyroid diseases such as chronic thyroiditis. Thus supplementation with iodine is by no means encouraged in Japan. Dietitians must be aware of the unique feature of iodine status in Japan.

(Received September 25, 2008)

I. 緒 言

甲状腺ホルモンは、ヨードアミノ酸であり、ヨウ素は甲状腺ホルモン合成のために不可欠の微量栄養素であるが、甲状腺以外にヨウ素を必要とする組織はない。すなわち、人体におけるヨウ素のほぼ唯一の役割は、甲状腺ホルモン合成の素材として利用されることであり、甲状腺の最も重要な機能は、甲状腺ホルモンの産生である。したがってヨウ素欠乏症によって起こるのは、もっぱら甲状腺ホルモン合成の障害による甲状腺機能低下症である¹⁾。

ヨウ素欠乏症と、それに起因する甲状腺機能異常症は、人類の歴史の上で、長く大きな問題であった。

現在でもヨウ素欠乏症は、世界で最も多い甲状腺疾患の原因である。全世界で数億人の患者がいるものと考えられ、公衆栄養上の重要な課題である²⁾⁻⁴⁾。しかし日本では、海藻などヨウ素含有食品を多く食べるという特殊性から、ヨウ素欠乏症はおそらく一人も存在しない。むしろ過剰摂取による甲状腺機能異常がしばしば起こり、諸外国とは全く状況が異なっている¹⁾⁵⁾⁶⁾。このような点は、栄養学の教科書においても、あまり詳しく取り上げられていないが、管理栄養士にとっては、必要な情報である。そこで本稿では、ヨウ素の過剰摂取によって、一過性の甲状腺機能異常を起こした例を提示し、その症例検討を通じて、ヨウ素過剰摂取の臨床的意義について、考察してみたい。

II. 症例提示及び症例検討

症例

1) 症例提示

22歳女性。生来健康であったが、数ヶ月前から浮腫・全身倦怠感・便秘・約5kgの体重増加を認め、3ヶ月前から無月経となった。身長166cm、体重50kg。頸部にびまん性甲状腺腫を認めた。血液検査の結果、血液中甲状腺ホルモンは、Free T₄ 0.06ng/dl (以下カッコ内に基準値を示す; 0.9-1.7), Free T₃ 0.49 pg/ml (2.1-4.2), TSH280μU/ml (0.5-4.5)であった。また一般血液検査では、GOT (AST) 118IU/L (8-38), GPT (ALT) 147IU/L (4-43), 総コレステロール258mg/dL (130-220), CPK1607IU/L (30-172) と異常高値を認めた。

おしゃぶり昆布1日18gの他、ひじき・わかめ・もずくを多量に摂取していることが判明したため、

ヨウ素過剰摂取による甲状腺機能低下症と考え、これらを禁止して経過をみた(表1)。一時的には甲状腺ホルモン剤の補充を行ったが、その後投薬を中止しても甲状腺機能正常を維持し、現在に至っている。なお上記諸症状はすべて消失した。

2) 症例検討

甲状腺から分泌される甲状腺ホルモンには、サイロキシン (thyroxine; T₄) とトリヨードサイロニン (3, 5, 3'-L-triiodothyronine; T₃) があり、それぞれ分子中にヨウ素原子を4つ及び3つ含むことから、T₄・T₃という略号で呼ばれる(図1)。真の活性型甲状腺ホルモンはT₃だが、甲状腺から分泌されるホルモンのほとんどはT₄であり、肝臓を始めとする末梢組織において、T₃に代謝される。血液中甲状腺ホルモンの大部分はタンパク質に結合しているが、実際にホルモン作用を発揮するのは、タンパク質に結合していない遊離型甲状腺ホルモンである。

表1 症例の経過

	5月25日	6月15日	10月5日
Free T ₄ (ng/dl)	0.06	1.29	1.07 (0.9-1.7)
Free T ₃ (pg/ml)	0.49	2.95	2.76 (2.1-4.2)
TSH (μU/ml)	280	4.7	3.6 (0.5-4.5)
GOT (IU/L)	118	27	18 (8-38)
GPT (IU/L)	147	40	27 (4-43)
総コレステロール (mg/dl)	258	170	221 (130-220)
CPK (IU/L)	1607	212	123 (30-172)
甲状腺腫 (横径; cm)	7	6	4
	初診時	甲状腺ホルモン剤服用中	休薬中

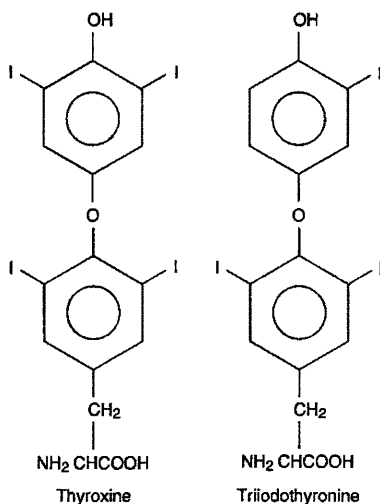


図1 甲状腺ホルモンの化学式

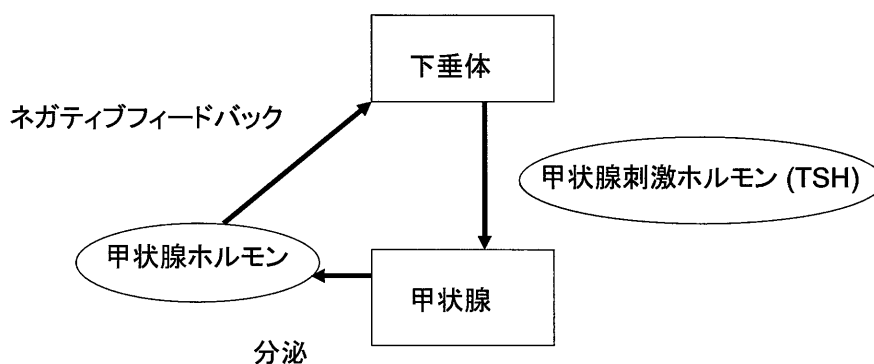


図 2 ネガティブフィードバックによる甲状腺機能調節

このため臨床では、総 T_4 ・総 T_3 ではなく、遊離型である Free T_4 、Free T_3 濃度測定が主に用いられる。

ホルモンは一定量産生されるように、うまく調節されているが(ネガティブフィードバック)、甲状腺ホルモン産生調節機構はその代表的な例である(図 2)。下垂体前葉から分泌される甲状腺刺激ホルモン(thyroid stimulating hormone; TSH)によって、甲状腺の働きは活性化され、ホルモン産生が増加する。下垂体前葉細胞からの TSH 分泌は、血液中甲状腺ホルモン濃度によって調節されている。血液中甲状腺ホルモン濃度が低下すれば、TSH 分泌が増加し、それによって甲状腺機能が活性化され、血液中甲状腺ホルモン濃度が正常化する。逆に血液中甲状腺ホルモン濃度が上昇すると、TSH 分泌が低下して、甲状腺の働きが抑えられる。すなわちこのフィードバック機構が働いている限り、一定量のホルモンが産生されるはずである。また臨床検査の視点からすると、血液中甲状腺ホルモン濃度が上昇すると TSH 低下、甲状腺ホルモン濃度が低下すると TSH は上昇するので、血液中 TSH 濃度は、必ず甲状腺ホルモンと逆に動く。

さてこの例における血液中甲状腺ホルモン濃度すなわち Free T_4 、Free T_3 は著しく低値を示し、TSH は非常に高い値であり、重症の甲状腺機能低下症を示す数字である。なおここまでの記述は、原発性甲状腺機能低下症(甲状腺に原因のあるもの)に関するものであり、視床下部性や下垂体性などの稀な原因によるものについては、ここでは触れない。

甲状腺ホルモンは、基本的に異化ホルモン、すなわち物質の合成ではなく、分解を促進するホルモンである。このためバセドウ病などの、甲状腺機能亢進症においては、食欲が亢進しているにも関わらず、体重が減少するといった症状が起こる。甲状腺機能

低下症は、その逆の病態であり、物質代謝が不活発となり、体重増加・浮腫・便秘などが起こる。重症の甲状腺機能低下症では、無月経が起こることもある。また実際には肝疾患がなくても肝酵素が異常な高値を示すことはしばしば見られ、この例における GOT・GPT 値の上昇もそのように理解される。また CPK 上昇は、筋肉の異常を表す臨床指標として有名だが、甲状腺機能低下症では、高値となる頻度が高い。さらに血清コレステロール濃度も、甲状腺機能低下によって上昇する。すなわちこの例における臨床検査値・自覚症状はすべて、重症の原発性甲状腺機能低下症を示している。

ヨウ素過剰摂取による甲状腺機能低下症が疑われたので、過剰摂取を禁止したが、自覚症状も強いため、当初甲状腺ホルモン剤の補充投与をもあわせて行ったところ、直ちに血清 Free T_4 、Free T_3 濃度、TSH 濃度の正常化とともに、異常高値を示した血清 GOT・GPT・CPK・コレステロール値も正常化した。その後甲状腺ホルモン剤投与を中止したが、血清 Free T_4 、Free T_3 、TSH 濃度や、他の臨床指標も正常化し、甲状腺腫の大きさも、著明に縮小した。

Ⅲ. 考 察

ヨウ素欠乏症は、結局のところ甲状腺ホルモン欠乏症である。甲状腺ホルモンは全身に作用するが、甲状腺機能低下症において重要なことは、成人と乳幼児では、全くその影響が異なることである。成人における症状は可逆的であり、血液中甲状腺ホルモン濃度を正常化させると元に戻る¹⁾⁶⁾。実際今回の例でも、そのような経過を取った。これに対し、乳幼児期の甲状腺ホルモン欠乏は、特に脳に対し、不可逆的な障害を残す。正常な脳の発育のために甲状腺ホルモンが決定的に重要な時期が存在し、ヒトで

は出生直後である。すなわちこの時期に重度の甲状腺ホルモン欠乏にさらされると、脳の発育は著しく障害を受け、後から治療しても元に戻らない^{1)~3)}。脳に次いで重要なのが骨の発育である。四肢の骨など長管骨は、いったん軟骨が作られ、それが骨に置き換わるという形でできるが、甲状腺ホルモンは軟骨の発育に不可欠であり、成長期に重症の甲状腺機能低下症が持続すると、著しい低身長となる^{1)~3)}。

ヨウ素が欠乏すると甲状腺が肥大することから、ヨウ素欠乏地域における甲状腺腫は、古くから地方性甲状腺腫 (endemic goiter) と呼ばれてきた。しかし甲状腺腫は一見してわかりやすい特質であるが、実際にはむしろ甲状腺ホルモン欠乏症による、脳機能障害・発育障害の方がはるかに重要な問題である。このため最近ではむしろヨウ素欠乏症 (Iodine Deficiency Disorder; IDD) という言葉が用いられる^{1)~3)}。

ヨウ素欠乏症のリスクを持つ患者は世界で16億人と考えられている。かつては北米・ヨーロッパにもヨウ素欠乏症は少なくなかったが、食塩へのヨウ素添加によってほぼ完全に消失した。ヨウ素欠乏症多発地帯には共通した特徴がある²⁾。自然界にはヨウ素の循環が存在する。土壌中のヨウ素は雨・雪・氷河などによって流出し、海へ運ばれていった。ヨウ素は海水中にヨウ素イオンの形で含まれており、日光により酸化されて揮発性のヨウ素となり、海面から蒸発する。大気中のヨウ素は降雨により土壌に戻る。しかし定期的に大雨・洪水・氷河などにさらされる地域では、土壌のヨウ素が洗い流される。特に氷河の関与が大きい。このような地域にできた作物にはヨウ素が不足しており、その作物を食べる人間はヨウ素欠乏症に陥る。ヨウ素欠乏以外にも、ある種の食品の過剰摂取によって甲状腺機能低下症をおこすことがあり、このような食品を goitrogen という。例をあげると、ザイールはアフリカでも甲状腺

機能低下症の頻度が非常に高い国である。住民は主食として大量のキャッサバを食べるが、キャッサバに含まれるリナマリンが代謝されて thiocyanate (SCN⁻) が生じ、SCN⁻ が I⁻ に拮抗する。母親がキャッサバを食べるため、胎児が甲状腺機能低下症になるものと考えられている²⁾。世界におけるヨウ素欠乏症多発地帯における大きな問題は、新生児はヨウ素欠乏状態の母親から生まれ、ヨウ素欠乏の母乳で育てられるため、胎児・新生児期を通じて甲状腺機能低下症が持続することである。このため重症の脳機能障害を来してしまうこととなる。ヨウ素欠乏症が甲状腺機能低下症の原因であり、ヨウ素の補充によって予防可能であることは現在では広く認められている。

食品に含まれるおおよそのヨウ素含量を表2に示す。一見して明らかなように、海藻のヨウ素含量は他の食品と比べて圧倒的に多く、特に昆布には非常に多量のヨウ素が含まれる。このため、日本人ではヨウ素欠乏症は皆無だが、過剰摂取による甲状腺機能異常は珍しくない。それにも関わらず「ヨウ素は甲状腺ホルモンを合成する際に必須となる栄養素で、体の機能維持に重要」といった論調でサプリメントが販売されているのは困ったことである。日本でとれる食物を食べている限り、海藻摂取を控えてもヨウ素不足には絶対にならないので、ヨウ素サプリメントは百害あって一利なしである。なお単に海藻類が好きという程度では、過剰摂取による障害は起きない。海藻の中でも、昆布ついでひじきのヨウ素含量が圧倒的に高いので、従来報告されているのはほとんどが、健康食品としてこれらを超大量摂取した例である (根昆布をつけ込んだ水を毎日飲む等)。

図3に甲状腺ホルモン合成過程の概略を示す⁸⁾。ヨウ素は血液中から甲状腺に取り込まれ、濃縮される。この過程は一価の陰イオンの取り込み過程であり、ヨウ素は I⁻ の形で取り込まれ、thiocyanate (SCN⁻)

表2 1食に摂取されるおおよそのヨウ素量

	1食の摂取量	ヨウ素含有量
昆布・佃煮	5~10g	10~20mg
昆布巻き	3~10g	6~20mg
とろろ昆布	5g	9mg
ヨード卵	1個	0.4~0.7mg
ひじき	5~7g	1.5~2mg
わかめ吸い物	1~2g	0.08~0.15mg
海苔1枚	2g	0.12mg
寒天	1g	0.18mg

文献7)より引用

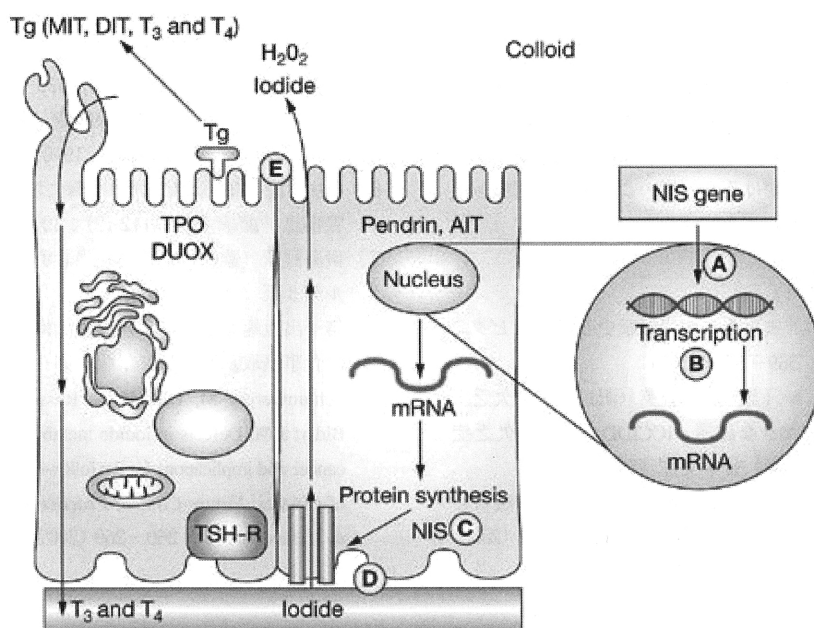


図 3 甲状腺ホルモンの合成過程
文献 9) より引用

や perchlorate (ClO_4^-) がこの取り込み機構に競合する。I⁻は甲状腺内の酵素 thyroid peroxidase によって酸化され、酸化されたヨウ素は、甲状腺特有のタンパクであるサイログロブリンの tyrosine 残基をヨウ素化する (この過程をヨウ素の有機化という)。さてこのようにしてできた iodotyrosine どうしが分子内で縮合し、iodothyronine となり、サイログロブリンが分解されて、甲状腺ホルモンが生成される。ヨウ素の甲状腺に対する作用は、二相性である。すなわちヨウ素欠乏によって、甲状腺ホルモンの合成が障害されるが、過剰のヨウ素は、血液中から甲状腺へのヨウ素の取り込み、ヨウ素の有機化、ホルモンの血液中への分泌と、甲状腺ホルモン合成に関わる全ての過程を抑制する。通常この効果は永続性ではなく、やがてエスケープ現象が起り、甲状腺機能の抑制が解除される。しかし元来甲状腺疾患 (特に慢性甲状腺炎) を持っている人では、エスケープ現象が起りにくく、過剰ヨウ素の抑制作用が持続する。問題は女性においては甲状腺疾患、特に慢性甲状腺炎を持っている人の頻度が高いことで、しかもその中のかかなりの割合が無症状である。このような人が、血圧やコレステロール低下によいと信じて、海藻を多食する健康食品 (特に昆布) を常用した場合、しばしば甲状腺機能低下症を起こす。このことは甲状腺専門医の間では常識で、甲状腺疾患患者に

はヨウ素の過剰摂取を戒めているが、まだまだ一般には十分認識されていない⁶⁾⁷⁾。

また摂取基準の策定に関しても、ヨウ素は大きな問題を含んでいる。「日本人の食事摂取基準2005年版」において、成人ではヨウ素の推定平均必要量は $95\mu\text{g}/\text{日}$ 、推奨量は $150\mu\text{g}/\text{日}$ 、上限量は $3,000\mu\text{g}/\text{日}$ とされているが⁹⁾、そもそもヨウ素については、日本に欠乏者が皆無なので、推定平均必要量・推奨量を定めることは不可能のはずである。実際摂取基準には、「日本人ではヨウ素の摂取量が必要量を大幅に上回り、不足の問題は起きておらず、必要量の算定根拠となる報告がない。しかし、国際的にはヨウ素不足の問題が重要なことから、必要量について検討している」「今回は FAO/WHO/IAEA に準じて所要量を暫定的に定める」と記載され、成人に対しては、 $1\text{日}150\mu\text{g}$ とされている。

また上記のように、慢性甲状腺炎 (橋本病) 患者ではエスケープ現象が起らず、ヨウ素の大量摂取の結果甲状腺機能低下症をきたす。すなわち甲状腺が正常の人がヨウ素を大量に摂取しても異常は起らないが、慢性甲状腺炎 (成人女性の10人に1人~2人程度に見られる) 患者の場合異常が起りやすい。摂取基準には、このような事情は記載されていないが、このような場合に上限量をどのように定めるのか難しいところである。

Ⅳ. ま と め

ヨウ素については、日本では海外とは全く異なった状況にあり、欠乏に陥る可能性は皆無だが、健康食品として過剰摂取した場合に甲状腺機能異常を起こす可能性の方がはるかに高いことを十分認識しておく必要がある。

文 献

- 1) 田中 清「ヨウ素」研究の歴史と展開 ビタミン 75, 569-573 (2001)
- 2) ヘッツェル(著) 山本智英(訳) ヨード欠乏症—世界の大きな課題—ICCIDD(ヨード欠乏症国際対策機構) 日本支部 (1994)
- 3) 入江 実 世界におけるヨード欠乏症の現状と対策 内分泌・糖尿病科 10, 201-204 (2000)
- 4) 山本智英 Endemic goiter, いま世界ではどんな地域に? そして対策は? 日本にできることは? ホルモンと臨床 55, 529-536 (2007)
- 5) 石突吉持 ヨードと甲状腺機能 日本内科学会雑誌 79 (7): 922-926, (1990)
- 6) 田中 清 微量元素(6) ヨウ素欠乏・過剰と甲状腺疾患 臨床栄養 112 (2): 124-125
- 7) 伊藤國彦(監修) 甲状腺疾患診療実践マニュアル第3版 文光堂(2007)
- 8) 第一出版編集部(編集) 厚生労働省策定日本人の食事摂取基準[2005年版] 第一出版(2005)
- 9) Schlumberger M, Lacroix L, Russo D, Filetti S, Bidart J-M. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 3, 260-269 (2007)