

Review article

ヨウ素をめぐる医学的諸問題－日本人のヨウ素栄養の特異性

布施 養善

国立成育医療研究センター研究所成育政策科学研究部

公益財団法人成長科学協会ヨウ素関連調査研究委員会

ヨード欠乏症国際対策機構日本地区代表

Current medical topics and problems on iodine
- An unique pattern of iodine nutrition in Japanese.

Yozen Fuse

Research Associate, Department of Health Policy,
National Research Institute for Child Health and Development
Foundation for Growth ScienceInternational Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICIDD) Global Network,
Focal Point (National Representative, Japan)

Abstract

Iodine is a chemical element with atomic number 53 and one of the most valuable natural resources among the halogen elements. One third of all iodine in the world is produced in Japan. Japan has been regarded as an iodine-sufficient or even excessive country because Japanese has been consuming traditionally large amounts of iodine largely through the intake of seaweed. However, there is no national data on iodine nutrition and its relation to diseases. In this review, a variety of aspects of iodine and also iodine status in Japan is discussed.

Keywords: iodine, iodine nutrition, iodine deficiency disease, thyroid, Japanese

はじめに

ヨウ素は原子番号 53、元素記号 [I] の元素で非金属元素の一つであり、周期律表のハロゲン族に属する。日本語では「ようそ」、「ヨード」あるいは「沃度」、英語では「iodine」、仏語では「iode」、独語では「Jod」、中国語では「碘」と表記する。Iodine はヨウ素の純粋な形態で [I₂] と表し、Iodide (ヨウ化物) はヨウ素のイオン化した形態で [I⁻] と表し、生体内での存在様式である。

連絡先：布施 養善

サヴァイクリニック

〒 240-0045

神奈川県横浜市保土ヶ谷区川島町 1225-1

Tel:045-383-2633 Fax:045-383-2744

E-mail : fuseyz@hotmail.com

自然界には海水中や分子化合物中に一価の陰イオンを形成して存在する。結晶は光沢のある黒色固体で気体は紫色である。ヨウ素は、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン元素の中でも工業的に非常に貴重な資源であり、また甲状腺ホルモンの構成元素で人体に必須の微量元素、微量栄養素である。

ヨウ素とヒトの健康については 2009 年に WHO から国際化学物質簡潔評価文書が発表されている [1]。また同年にヨウ素に関連した栄養、生化学、病理、治療についてのハンドブック [2] が、2011 年にはヨウ素の化学と応用技術についての優れたモノグラフ [3] が刊行されている。本稿は特に記載のない限りこれらの資料および 2012 年発行の甲状腺学の代表的なテキスト [4] を参考とした。

1. ヨウ素の発見

ヨウ素は生物の中から新元素が発見された希有な例である。19 世紀初頭のフランスはナポレオン戦争の頃で大量の火薬を必要としていた。1811 年、フランスの化学者クールトア (Bernard Courtois) は火

受付日：平成 25 年 9 月 12 日

受理日：平成 25 年 9 月 15 日

葉の原料となる硝石の製造の際、海藻灰に硫酸を加えすぎたことから、ヨウ素が蒸発して紫色の蒸気となり結晶となることを発見した [5]。クールトアはクレマン (Nicolas Clement) とデゾルム (Charles-Bernard Desormes) の助けを得て、この物質が新しい元素であることを確認し、ゲイ-リュサック (Joseph Louis Gay-Lussac) によりギリシャ語で紫 (スミレ色) を意味する "Iodine" という名称がつけられた [6-7]。

2. ヨウ素の生成と分布

誕生時の地球は高温であったため、ヨウ素は地球内部 (マントル) から塩素などとともに脱ガスにより多くが大気中に放出され、40 数億年前に海が誕生した時は、そのほとんどが原始海水中に溶け込みヨ

ウ化イオン (I^-) として安定して存在していた。27 億年ほど前に光合成が始まり、有機物が海底に堆積するに伴い、ヨウ素も海底堆積物に取り込まれて海水中のヨウ素濃度は大幅に低下したと考えられる。原始海水中のヨウ素濃度は現在の海水中のヨウ素濃度の 100 倍にも及ぶものであったと推定されている。地球の地殻にあるヨウ素の総量は約 $8.7 \times 10^{12}t$ と試算され、そのうちの 70% は海底表層の堆積物の中に含まれていると推測されている。海水中に含まれるヨウ素は地殻中のヨウ素の 0.8% 程度と僅かである [8-10] (図 1)。

3. 自然界 (地球規模) のヨウ素循環

現在の海水中のヨウ素濃度は 0.06 ppm (0.000006%) であり、地球化学的サイクルで濃度は一定に保たれて

図 1 地殻におけるヨウ素の分布

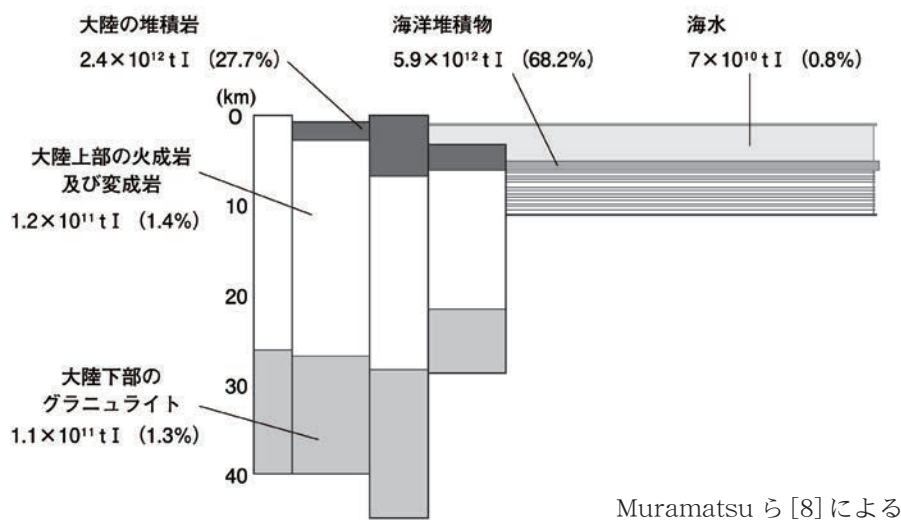
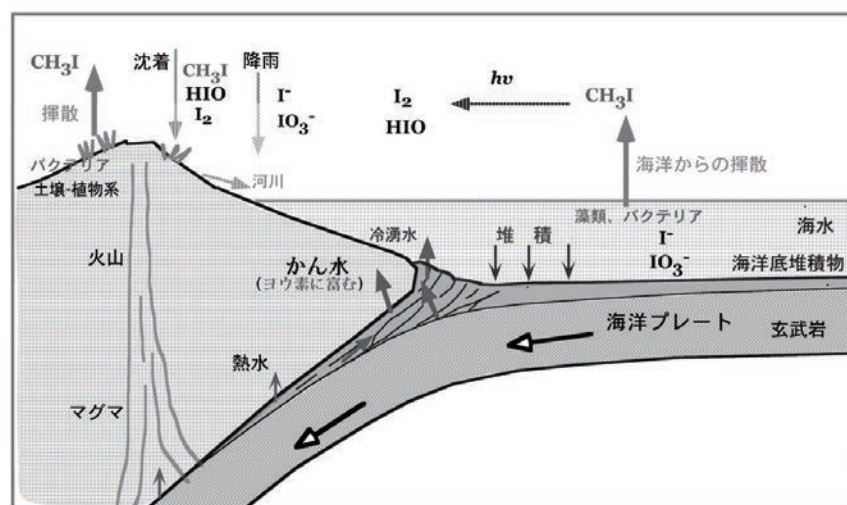


図 2 ヨウ素の地球科学的サイクル



村松 [10] による

いると推定されている。海水中の溶存酸素の量からヨウ素の化学形態はヨウ素酸イオン(IO_3^-)が安定であり、表層海水ではそれがバクテリアの作用で還元されヨウ化物イオン(I^-)となった形で海水中に存在している。 I^- がヨウ素揮発性バクテリアにより有機化しヨウ化メチル(ヨードメタン)(CH_3I)となり大気中に放出される。そこで太陽光によって光分解されヨウ素(I_2)と次亜ヨウ素酸(HIO)に変化し、降雨と共に陸地に沈降し、川を経て海に戻る循環である(図2)。陸地の土壌は一般的にヨウ素を強く吸着しているが、一部は土壌微生物の直接あるいは間接的な作用により揮発する。土壌中のヨウ素は植物へは吸収されにくい、長い時間をかけ雨水などにより徐々に溶解し、最終的に海洋に戻る[10-11]。

4. ヨウ素の工業的生産方法

ヨウ素は海藻灰から発見されて以来、海藻を原料として生産されていた。日本では明治20年から海藻からヨウ素が工業的に生産されて「カジメ焼き」と呼ばれて千葉県房総地区に集中していた。その後、昭和10年に「かん水」からヨウ素が生産されるようになり、昭和25年には海藻からのヨウ素の工業的生産は完全に停止した。ヨウ素は海水にも存在するが濃度が低いため工業的に生産するのは経済的ではないのでおこなわれていない。世界のヨウ素生産量は2010年では25500トンであり、チリが13000トンと半分以上を生産し、日本は9400トンでチリについて世界第2位のヨウ素生産国である。その他に中国、ロシア、トルクメニスタン、アゼルバイジャン、インドネシアなどでも生産されている[12]。

日本のヨウ素はその8割を千葉県で生産している。大部分は千葉県の茂原地区(南関東ガス田)から天然ガスの採取と一緒に産出される。地下にパイプを挿入し天然ガスを採取する際に、海水より溶解塩分の多い“鹹水(かんすい)”といわれる水を伴う。茂原地区の鹹水には海水の2,300倍ものヨウ素イオン(I^-)が含まれている(約130ppm)。ヨウ素の生産は、その天然ガス鹹水をくみ上げ、塩素(Cl_2)を通して酸化しヨウ素(I_2)を得て、残りの鹹水は地盤沈下を防ぐ為に地下に戻している(人工涵養という)。ヨウ素濃度が比較的高い鹹水は千葉以外にも東京、静岡、宮崎、沖縄など日本列島の太平洋側や新潟などの日本海側でも産生する。またニュージーランドや中米の沈み込み帯においてもヨウ素濃度の高い鹹水が出ることが知られている[13]。

千葉県の地下水にヨウ素が多く含まれる理由については次のように推測されている(図2)。この地域のヨウ素の年代をヨウ素129という長半減期核種を使った年代測定法で調べると平均4900万年という

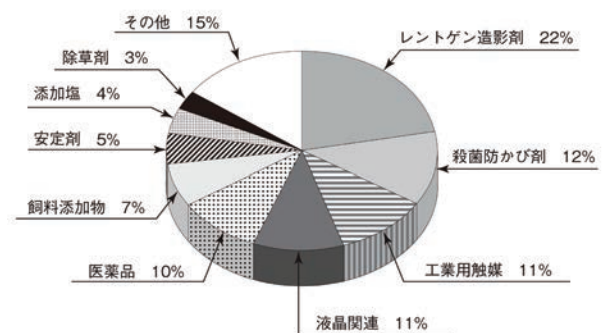
値が得られ、ヨウ素が産出する地層の年代(100~200万年)より遙かに古い。すなわちヨウ素は4900万年前に太古の藍藻、珪藻類やそれを食した生物の死骸が地下に堆積し、間隙水中に溶け出た。それを載せた海洋プレートの沈み込みに伴って、堆積物中の間隙水に溶けていたヨウ素が絞り出されて、最終的に天然ガスを採取する地層に移動し蓄積したものと考えられている[9-10]。

世界のヨウ素の半分以上を産出しているチリのアンデス山脈は海洋プレートの沈下で隆起し出来たものであるが、この地域のヨウ素資源の生成の機序は明らかではない。最大の鉱床はチリ北部のアタカマ砂漠に位置し、硝酸ナトリウムなどの鉱物を多く含む固まった褐色~灰色の粘土や砂(カリーチ、caliche)が多量に産出する(チリ硝石と呼ばれている)。この硝石中のヨウ素は酸化状態のヨウ素酸であり、濃度は400ppmと高く、ロータライト(lautarite, $\text{Ca}(\text{IO}_3)_2$ 、ヨウ素酸カルシウム)及びディーゼアイト(dietzeit, $7\text{Ca}(\text{IO}_3)_2 \cdot 8\text{CaCrO}_4$)が含まれる。ヨウ素の生産には、このチリ硝石を粉碎、抽出してヨウ素を得ている。最近の ^{129}I を用いた研究ではこの地域のヨウ素の由来は海洋あるいは大気とは異なることが推測されている[14]。

5. ヨウ素の工業的用途

ヨウ素が元素として発見されてから約200年が経過し、現在では非常に重要な工業的資源として、広い分野で利用されている。工業分野ではヨウ素はレ線造影剤(イオパミドール、イオヘキソール)、医薬品(放射性ヨウ素、アミオダロンなど)、殺菌・防黴剤、家畜飼料添加剤、工業用反応触媒の原料となる(図3)。最近、伸長の著しいヨウ素の用途は電子情報機器のディスプレイに使用されている偏光フィルム、また液晶パネルの製造、次世代太陽電池として注目されている色素増感太陽電池などである[12-13]。

図3 ヨウ素の工業的応用



Kaiho [13] による

6. 生物によるヨウ素の利用とヨウ素の生物学的意義

6.1. 生体内にヨウ素を蓄積する生物

ヨウ素はハロゲン元素のうちでも生物との親和性が高い元素として知られており、脊椎動物、海藻、珊瑚、海綿、ゴカイ、マガキガイ、微生物（ヨウ素酸化細菌、ヨウ素蓄積細菌）、植物などの様々な生物においてヨウ素の蓄積が確認されている。

コンブは海水の3万倍の1800ppmのヨウ素イオン(I)と、少量のカルバゾールやベンゼンのヨウ素誘導体を含んでおり、ヨウ素はオゾンや過酸化水素などの活性酵素の除去、すなわち抗酸化物質として機能していると考えられている[15]。単細胞性の微細藻類（植物プランクトン）である珪藻などにもヨウ素の取り込み、蓄積が報告されている。海洋無脊椎動物のウニなどの幼生が成体へ変態するには、餌である珪藻に含まれる甲状腺ホルモン様物質の作用が不可欠である[16]。ヨウ素濃度の低い動物プランクトン（アルテミア）で飼育されたオヒョウの稚魚はヨウ素濃度の高い天然由来の動物プランクトンで育てた稚魚に比べて、甲状腺ホルモン濃度が低く、正常に変態する割合が低い[17]。すなわち海洋動物のヨウ素利用に微細藻類が重要な役割を果たしていることを示唆している[18]。

6.2. 海藻類でのヨウ素の取り込み

「藻類」という名称は生物学的に明確に規定された生物群ではなく、多くの生物群が含まれているが海藻類はヨウ素を高濃度に蓄積する。コンブなどの褐藻類は海水濃度の数万倍、紅藻類は数千倍、緑藻類は数百から千倍のヨウ素を蓄積することが知られている。褐藻類でのヨウ素の取り込みの機序は脊椎動物における輸送機構とは全く異なっている。アポプラスト、すなわち細胞膜よりも外側の空間（細胞壁およびその外側の空間）において細胞膜を通過できないヨウ化物イオン(I)を酸化酵素であるハロペルオキシダーゼによって分子状ヨウ素(I₂)または次亜ヨウ素酸(HIO)に酸化して取り込んでいる。HIOおよびHIOがIや有機物と反応して生じたI₂および有機ヨウ素は促進拡散により細胞膜を自由に通過し細胞内に取り込まれる(Hydrogen peroxide-dependent diffusion, PDD)。細胞内でHIOとI₂分子は還元され、有機ヨウ素は脱ヨウ素化され、生じたヨウ化物イオンは生体高分子と非共有結合的に結合したIとして蓄積される[15, 18]。PPDはヨウ素を取り込む海洋細菌においても存在することが知られている[19]。最近この機構が動物にも存在することが初めて報告された。すなわち無脊椎動物のアメリカムラサキウニ(*Strongylocentrotus purpuratus*)の幼生においてヨウ素の取り込みが過酸化水素依存

的であること、すなわちPPDによることが示された[20]。

ヨウ素の生理的機能は脊椎動物の甲状腺以外は、ほとんどの生物において判っていない。しかしヒトや他の動物の甲状腺以外の組織において抗酸化、抗増殖性、細胞分化、アポトーシスなどの作用を有することが示されている[21]。

6.3. 甲状腺と甲状腺ホルモンが存在する生物

甲状腺は脊椎動物にのみ存在するが、甲状腺ホルモンやその関連物質は広く無脊椎動物や海藻などの植物にも存在する。特に刺胞動物である珊瑚や海綿にはMIT(moniodothyrosine)とDIT(diiodothyrosine)、さらにかんりの量のサイロキシン、(tetraiodothyronine, T₄)を含むものがある[22-23]。

原索動物のホヤ(尾索動物)やナメクジウオ(頭索動物)では鰓の近くに甲状腺の始原的な形態とされるある内柱(endostyle)がありヨウ素蛋白質が存在する。ナメクジウオはゲノム解析で脊索動物の源流であることが明らかになっているが、放射性ヨウ素を用いたオートラジオグラフィでナメクジウオの内柱の鰓嚢に近い特定の細胞群がヨウ素を取り込むことが認められる。脊椎動物の甲状腺と異なるのは濾胞を作っていないこと、サイログロブリン(thyroglobulin, Tg)を母体蛋白質としていないことである。魚類の直系の先祖である円口類ヤツメウナギのアンモシーテス幼生は咽頭部に咽頭下腺という器官を持っている。原索動物の内柱より複雑な構造を持ち、変態過程でこの器官を構成する細胞の一部から甲状腺濾胞が形成される[24]。このように甲状腺ホルモン合成機能を持った特異細胞は無脊椎動物に起源を持つが、甲状腺濾胞は脊椎動物、Tgはヤツメウナギ以上の脊椎動物に限られる。これらのことは内柱-咽頭下腺-甲状腺という系統発生の方向を示唆している[25]。

7. 医学におけるヨウ素の歴史

7.1. 甲状腺腫とクレチン症

古代からヒトの甲状腺腫とクレチン症が存在することは多くの遺跡、彫刻、絵画、文書などに描かれていることから推測できる。紀元前2-3世紀のインドのガンダーラ遺跡の壁画には頸部に腫瘤を持ち無表情な顔つきが特徴的な人物が描かれている(図4)。ルネッサンス期の絵画、彫刻には甲状腺腫を持つ肖像が多く描かれ[26]、その描写は非常に精密であった(図5)。甲状腺を解剖学的に描いたものは1510年のda Vinciのスケッチが最初である[6, 27-28]。

現在ではヨウ素欠乏症が地方性甲状腺腫(endemic

図4 古代インドの遺跡に描かれたクレチン症



Merke [6] による

図5 絵画に描かれた甲状腺腫

イタリアルネッサンスの巨匠ブラマンテによる作品（1500年頃）。月桂冠をつけた人物の頸部に甲状腺腫が認められる。ローマの初代皇帝アウグストスと伝えられている。



Merke [6] による

goitre) の主要な原因であることは明らかになっているが、19世紀の半ばまで原因は不明であった。地方性甲状腺腫は世界各地に見られ、欧州ではアルプス地域に20世紀初頭まで存在した。甲状腺腫についての最も古い医学的な記載とされるのは古代中国の存在は疑われているが伝説的な神農帝 Shen-Nung(2838-2698 B.C.)の著書で、海藻が甲状腺腫に有効な処方であると述べられている。紀元前4世紀、Hippocratesは雪水を飲むことによって頸部の腺が腫脹すると述べている。紀元85年に中国の医師 Tshui Chin-Thiは甲状腺腫に硬いものと、柔らかいものがあることを区別した。紀元2世紀、ローマの医師 Galenは甲状腺腫を気管憩室、気管支の拡張としたが、ビザンチン時代のギリシャの医師 Aeginaは動脈瘤性の腫脹と考えていた [27, 29]。

7.2. 甲状腺腫の治療

古代の中国では海藻、牡蠣を食べると甲状腺腫がなおると伝えられていた。また紀元5-6世紀の中国の書物にはシカの甲状腺を甲状腺腫の治療に用いるという記載がある。古代ギリシャでは海綿を甲状腺腫の治療に用いた。西欧ではイタリアのサレルノ学派の医師たちが海綿と乾燥あるいは燃やした海藻を甲状腺腫の治療に用いることを初めて報告したとされるが、おそらく中国医学から伝わったものと考えられる。13世紀にスペイン、フランスで活躍した化学者、占星術師、医師 de Villanovaは甲状腺腫が海綿と海藻をともに用いることによって反応すること、その効果は若年者の早期の甲状腺腫に限られていることを発見した [29-30]。

7.3. ヨウ素と甲状腺腫

7.3. ヨウ素と甲状腺腫

1811年にヨウ素が発見されてから甲状腺腫とヨウ素との関連が明らかになるまで、さほどの時間はかからなかった。13世紀から近代まで種々の海綿が“goiter cure”として使用されていたが、海綿にヨウ素が含まれていることが発見されたのは1819年でエジンバラのファイフェ (Andrew Fyfe) によってであった [29]。1831年フランスの化学者ブサンゴー (Jean Baptiste Boussingault) はコロンビアで地元の住民が岩塩鉱山から湧き出るヨウ素を多く含む塩水 (aceyte de sal) を甲状腺腫の予防の為に使用しているのを観察し [29-30]、ヨウ素添加塩を甲状腺腫の予防に使用することを初めて提案した。この考えはフランスの科学者、薬理学者のシャティン (Gaspard Adolphe Chatin) に引き継がれた、1852年、シャティンはフランス、イタリア各地の300以上の河、泉、湖沼の水と植物、土壌中のヨウ素濃度を、

また大量の食品のヨウ素含有量を測定し、フランス・イタリアアルプスの水はパリの水より10-20倍ヨウ素が少ないことを発見し、飲料水中のヨウ素不足が甲状腺腫の原因であるという仮説を発表した。しかし測定した食品中ヨウ素含有量は実際の値より10倍多かった。さらにブサンゴーの研究成果を参考にヨウ素化塩をフランスの甲状腺腫多発地域に配布することを提案した [29,31]。しかしフランス国立アカデミーはヨウ素の有効性は認めたがこの説に懐疑を示した。その後、フランスの3つの地域でヨウ素錠剤とヨウ素化塩を配布する予防プログラムが開始され、1869年に発表された結果は甲状腺腫を有する5000名の小児のうち80%が治癒あるいは改善するというめざましいものであった。しかし当時、甲状腺腫を持つものは兵役を免除されることからこどもの親がヨウ素による予防に反対したこと、ヨウ素の投与量がシャティンの水、食品中の誤ったヨウ素濃度の測定に基づいたため過量 (100-500mg/kg) となり、成人でヨウ素の副作用があらわれたことなどにより短期間で打ち切られた。シャティンの業績は彼が引退してから50年後にドイツの化学者に再確認され評価が定まった [7, 29]。

1920-30年代にマクレンドン (Jesse Francis McClendon) は世界中の多くの地域で食品と水中のヨウ素を非常に正確に測定し、環境や食品中のヨウ素濃度と甲状腺腫との関連を証明した (32)。マクレンドンは日本も訪れ、世界中で日本は甲状腺腫がほとんど見られない唯一の国であると1933年に初めて報告した (33)。

米国の病理医マーリン (David Marine) はキンボール (Oliver P Kimball) とともに1916年から1921年にオハイオ州アクロン市において女子児童を対象に大規模なグループ (1万人) にヨウ素を投与し、甲状腺腫の発生が劇的に減少することを観察した (対照群 25% 以上に対して投与群 0.2%) [34-36]。この結果は甲状腺腫の予防の為に1924年にミシガン州において、その後、国レベルで食卓塩にヨウ素を添加することにつながった [7, 28-29]。スイスでも同時期 (1915-1919年) に同様な試みがなされ、1922年よりヨウ素化塩プログラムが開始し、1930年以降に出生したのものには甲状腺腫は発生していない [37]。その後、このプログラムは世界各国に広がっていった。

7.4. ヨウ素の医療への応用

1820年、ジュネーヴの医師コワンデ (Jean-Francois Coindet) はヨウ素を初めて医療 (甲状腺腫の治療) に用いた。彼は海藻、海綿に含まれるヨウ素が甲状腺腫の治療に有効であるという仮説のも

とに甲状腺腫の患者にヨウ化カリウムとヨウ素のアルコール溶液(ヨードチンキ)を投与する治療を始め、非常に有効であると報告した。しかしヨウ素中毒の症状を示す例もあり、医師たちからは強い批判を受けた[38-39]。コワンデに先んじて同様な試みを行った医師も英国、ドイツにいたが、彼の業績はその後の研究の礎石となるものであった。

しかしフランスの著名な医師マジランディー(François Magendie)がコワンデの治療法に初めてお墨付きを与えたため、ヨウ素はありとあらゆる疾患に用いられるようになった。ヨウ素の熱狂的な流行により薬品のみならず石けん、クリーム、座剤、煙草などあらゆる製品や薬剤にヨウ素が含まれるようになった。ヨウ素の入った小瓶を腕輪にすることが流行り、多くのフランスの病院では病室にヨウ素を浸したガーゼが吊され、海藻が床にばらまかれていたという[29]。

19世紀半ば、ドイツの医師フォン・バセドウ(Carl Adolph von Basedow)は当時の甲状腺機能亢進症の治療法のうちジギタリスと高用量のヨウ素の併用が甲状腺腫を伴う甲状腺機能亢進症を改善し、特に妊婦に有効であると報告した。1920年米国メイヨー・クリニックのプランマー(Henry S. Plummer)は甲状腺切除術の前処置にヨウ素を使い、術後の死亡率が激減した。1970年代までは甲状腺機能亢進症の患者の甲状腺切除術の2-3週間前にルゴール液を投与するのが一般であった[29]。甲状腺機能亢進症の治療に放射性ヨウ素が用いられたのは1941年米国においてであった[40]。

7.5. 甲状腺、甲状腺ホルモンとヨウ素

甲状腺内にヨウ素が存在することが発見されたのは1895年でドイツの化学者バウマン(Eugen Baumann)による。彼はこの物質を”thyreoidine”と呼んだ[41]。1915年に甲状腺がヨウ素を取り込むことが動物実験で確認された[42]。 T_4 は1914年米国のメイヨー・クリニックのケンドール(Edward Calvin Kendall)によって分離され、”thyroxine”と名付けられ[43]、1926年にハリントン(Harrington)によってヨウ素を含む構造式が決定、合成された[44-46]。トリヨードサイロニン(triiodothyronine, T_3)は英国のグロス(Jack Gross)とピット・リバーズ(Rosalind Pitt-Rivers)によって1952年に発見、合成された[47-48]。

8. 生体中のヨウ素とその動態

ヒトの身体にはヨウ素は約10-15mg含まれており、そのうち70-90%は甲状腺に含まれる。人体内のヨウ素含有量は1972年に国際原子力機関

(International Atomic Energy Agency, IAEA)が体重70kgの白人男性において測定し、13mg、体重の0.00002%と報告している[49]。Haysは1960年代の実験であるが、放射性同位体(^{125}I)を用いて6名の成人男性の体内のヨウ素含有量を測定した結果から平均14.6mgと報告した[50]。甲状腺のヨウ素含有量は成人で5-15mgとされる[51]。血清中のヨウ素濃度は50-100 $\mu\text{g/L}$ で5%が無機ヨウ素、95%が有機ヨウ素で主に甲状腺ホルモンに含まれる。甲状腺ホルモンの血清中の濃度はTotal T_4 は4.5-12.5 $\mu\text{g/dL}$ 、Total T_3 は80-180 ng/dL である。

8.1. ヨウ素の吸収と排泄

食物中のヨウ素は腸管、特に小腸においてほぼ完全に吸収され、甲状腺において甲状腺ホルモンの合成に利用される。その後ヨードチロシンの脱ヨウ素化に伴って遊離したヨウ素は再利用され、残りはほとんど尿中に排泄される[52]。放射性ヨウ素を経口摂取すると約20-30%が甲状腺に取り込まれ、約30-60%が約10時間で尿中に排泄される。尿細管からもヨウ素は再吸収される。便には1-2%が、乳汁、唾液、汗、涙液、呼気中にも排泄される。

栄養素の食物からの摂取量と体外への排泄量を厳密に測定する平衡試験は実施するのが容易ではないが、ヨウ素についての報告は少ない。数か月間の長期試験においても平衡状態に至るのが明確でなく、実際的にはヨウ素平衡は負になることが報告されている[53]。

8.1.1. ヨウ素欠乏がない場合のヨウ素の代謝

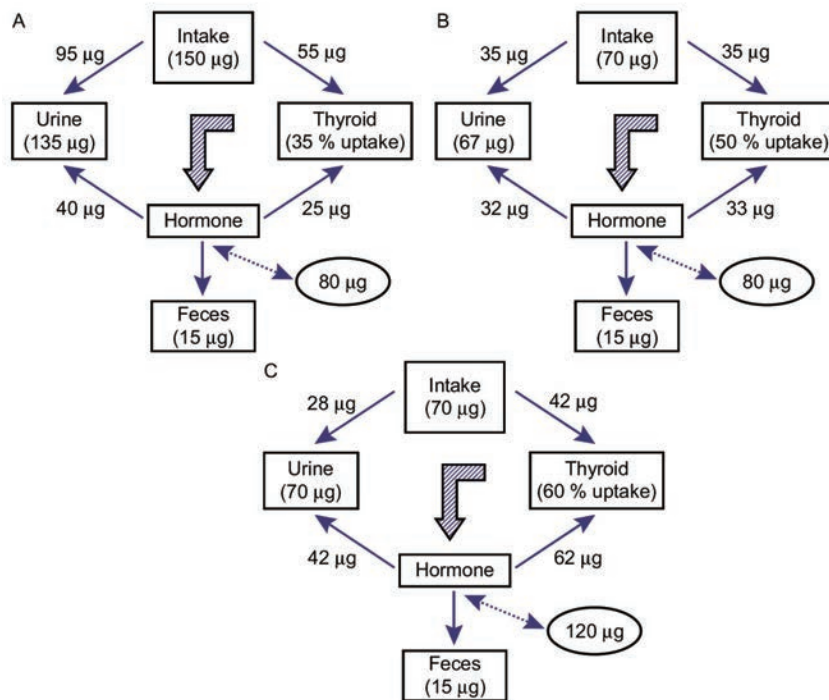
ヨウ素の代謝はヨウ素欠乏がない場合は恒常状態を保ち、図6Aのように模式的に表すことができる。健康成人では甲状腺ホルモン産生のために80 μg までのヨウ素を利用する。1日のヨウ素摂取量を150 μg とすると甲状腺は55 μg (すなわち35%)を取り込み、甲状腺ホルモンが分解されて遊離したヨウ素80 μg のうち、尿中には40 μg 、便中には15 μg が排泄され、残りの25 μg が甲状腺ホルモンの合成に利用される[54]。

8.1.2. ヨウ素欠乏がある場合のヨウ素の代謝

1日のヨウ素摂取量が150 μg から70 μg に減少すると、甲状腺のヨウ素の取り込みは通常の35%から50%に増加し、再利用されるヨウ素の量も通常より増え、尿中へのヨウ素排泄量も減少する。この状態が持続すると甲状腺ホルモン産生に必要な80 μg のヨウ素が不足し、甲状腺に貯蔵されたヨウ素を利用し甲状腺の肥大がおこる[54](図6B)。

図6 ヨウ素代謝の模式図

Aはヨウ素欠乏のない健康成人、Bはヨウ素欠乏時、Cは妊娠時



Glinoeer [54]による

8.1.3. 妊娠、分娩に伴うヨウ素代謝の変化

妊娠時には特異的なヨウ素代謝がみられる。3つのそれぞれ独立した生理的变化が母体の甲状腺を刺激し、甲状腺ホルモンの需要は1.5倍まで増加する。すなわち、1) 妊娠初期にはエストロゲン濃度の増加により血清TBG (thyroxine-binding globulin) 濃度が増加し、甲状腺ホルモン結合能が著しく増加するため、一過性に血清遊離ホルモンは減少し、正常範囲内であるが血清TSH (thyroid stimulating hormone)が増加し甲状腺を刺激する。2) 同時にhcG (human chorionic gonadotropin)の増加により直接、甲状腺が刺激されFT₄ (free T₄)がわずかに上昇する。3) 妊娠後半期には末梢において胎盤のtype 3 iodothyronine deiodinaseの作用により甲状腺ホルモンの代謝率が増加する。一方、妊娠初期から糸球体ろ過率(GFR)は30-50%増加し、腎臓からのヨウ素クリアランスが増加して尿中へのヨウ素の”leakage”がおこる。妊娠後半期には胎児甲状腺での甲状腺ホルモンの産生が増加し胎児・胎盤系への母体ヨウ素の移行が始まる。これらの変化と甲状腺ホルモンの需要の増加により非妊時より多くのヨウ素を必要とする[54-58]。

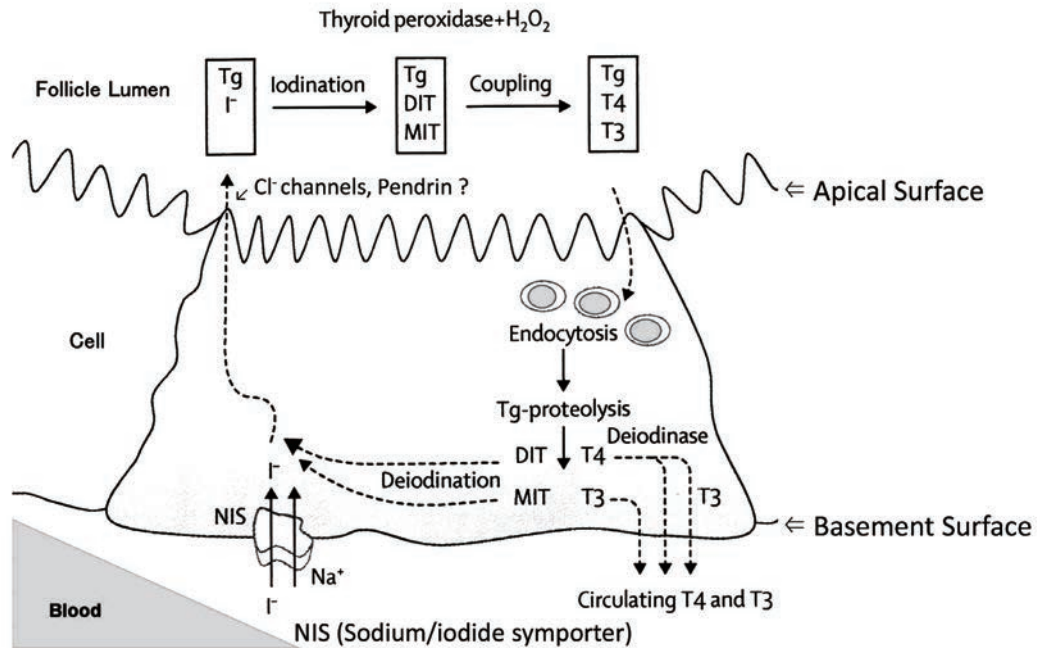
妊娠中にヨウ素不足がある場合、図6Cに示すような変化がおこる。妊娠による甲状腺ホルモン産生

増加のため、甲状腺ホルモン産生にヨウ素120μgを1日に必要とする。ヨウ素摂取量が70μgと少ない場合、甲状腺のヨウ素の取り込みは通常60%まで増加し、再利用されるヨウ素の量も増えるが、甲状腺ホルモン産生に必要なヨウ素は20μg程度まで不足し、甲状腺に貯蔵されたヨウ素はさらに減少する。その結果、母体から胎児への甲状腺ホルモンの供給の減少と胎児甲状腺ホルモンの欠乏が生じる[54]。

8.2. 甲状腺内でのヨウ素の動態

甲状腺内のヨウ化物濃度は血清中の20から40倍の高濃度であり、この濃度勾配に逆らって血漿ヨウ素が甲状腺細胞に取り込まれるために、細胞基底面に存在するNIS (sodium/iodide symporter) という蛋白質がアクティブにヨウ素イオンとナトリウムイオンを細胞内に運搬している。甲状腺細胞から濾胞内にヨウ素イオンが流出する機序についてはNISと同様な蛋白(ペンドリンなど)や塩素イオンチャンネル(apical iodide transporter, AIT)が濾胞に面した細胞膜に存在することが推測されているが、未だ判っていない。甲状腺濾胞内でヨウ素イオンはTgと結合し、甲状腺ホルモンの合成に使われる。その後、Tgは甲状腺細胞内において分解されT₄、T₃分子が放出される過程で生ずるMITとDITの脱ヨウ素化によって遊離したヨ

図7 甲状腺内でのヨウ素の動態



Zimmerman による図[61]を改変

ウ素は再利用される (図7) [59-61]。

8.2.1. NISの分布と機能

NISは甲状腺以外の組織にも発現する。胃粘膜、小腸、唾液腺、授乳期の乳腺においてヒトNIS cDNAのクローニングが報告されている。しかしこれらの組織でのNISの生理学的意義については不明な点が多い。臨床的に重要なのは甲状腺がんに対する¹³¹I療法後の唾液腺の障害である。唾液腺でのNIS発現の調節機序を解明することにより、将来的にNISの発現と活性を阻害し¹³¹I療法による障害を予防することが可能であると考えられている [62]。また最近の研究では食物中のヨウ素イオン自体が小腸細胞のNIS mRNAの発現を調節することによって小腸でのヨウ素の吸収を増減していることが示唆されている [63]。

NISはTSH、オキシトシン、プロラクチン、エストロジェン、炎症性のサイトカイン、cAMPレベル、そしてヨウ素自体によっても調節される [59]。ヨウ素によるNISの調節の例は、高濃度のヨウ素による甲状腺のAcute Wolff-Chaikoff effectからのエスケープであり、NIS発現のdown-regulationによってヨウ素イオンの取り込みが減少することによる [64]。

8.3. 生体試料中のヨウ素測定法

ヨウ素の化学定量法は4価のセリウム(黄色)が3価のヒ素により還元され無色に変化する反応をヨウ素が触媒的に促進すること(Sandell-Kolthoff反応)を利用した比色定量法が用いられてきた。その他には誘導結合プラズマ質量分析法(Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry: ICP-MS)、イオン選択電極法などがあるが、近年、生体試料の前処理操作(消化)を簡便化した化学定量法の変法であるAPDA(ammonium persulfate digestion on microplate)法が開発された [65]。この方法は尿以外の生体試料(乳汁など)や食品中のヨウ素含有量の測定にも応用が可能である。これらの測定方法について特徴を表1に示す [66]。

8.4. 尿中ヨウ素濃度とヨウ素摂取量、ヨウ素排泄量との関連

24時間蓄尿による尿中ヨウ素排泄量はヨウ素摂取量を正確に反映する。尿中ヨウ素濃度(Urinary iodine concentration, UIC)は"per volume of urine, (μg/L)"あるいは"per gram of creatinine, (μg iodine/g creatinine)"で表される。"μg/L"で表される随時尿中のヨウ素濃度の集団(通常500名以上)における中間値はヨウ素摂取状況を反映し、ヨウ素欠乏の判定に最も有効な指標であり、国際間

表1. 尿中ヨウ素測定法の比較

測定方法	化学定量法	ICP-MS法	イオン選択電極法	APDA法*(化学定量法の変法)
感度(水溶液)	10 μ g/L	0.025 μ g/L	100 μ g/L	25 μ g/L
毒性廃液量	4.85mL/検体	なし	なし	0.2mL/検体
検体の前処理	塩素酸による湿式消化	希釈	なし	過硫酸アンモニウムによる湿式消化
長所	高感度	超高感度	簡便、前処理不要	高感度 操作が簡便 多検体処理可能 装置安価 局排設備不要
短所	塩素酸が危険(局排設備要) 毒性廃液多量 施設間差大 効率が悪い	高価(装置維持管理) キャリアオーバーの危険性大	電極の安定性に時間がかかる 効率が悪い ヨウ素イオンのみ対象	前処理必要

*, APDA (ammonium persulfate digestion on microplate)
大橋 [66] による

の比較にも用いられる [67-68]。しかし随時尿中のヨウ素濃度値 (μ g/L) は個々の個体のヨウ素欠乏の診断や個体間の比較には使用できないとされている。主な理由は尿中ヨウ素排泄量が個人内での日内変動が大きく、3倍にも及ぶこと [69]、尿量が増えたと尿中へのヨウ素の排泄が増えること [70] などである。随時尿中のヨウ素濃度は24時間蓄尿によるヨウ素排泄量 (μ g/day) の平均60-65%であり、1日尿量が1L以上である時のみ24時間蓄尿によるヨウ素排泄量 (μ g/day) とほぼ等しい [69]。

成人では1日尿量は1.5L以上であるので、随時尿中ヨウ素濃度100 μ g/Lはヨウ素排泄量150 μ g/dayとほぼ等しいと考えられる。また1日尿中クレアチニン排泄量が1gに近い場合は、1日ヨウ素排泄量とほぼ等しいが、新生児、乳児、小児、低栄養状態、若年男性にはあてはまらない。栄養状態が適切な集団では個体のクレアチニン排泄量はほぼ一定の率であるのでクレアチニン補正した値は尿による希釈を補正することができる。上記のAPDM法での尿中ヨウ素濃度測定にあたっては、40歳代の日本人の24時間尿中クレアチニン排泄量は男性でほぼ1.5g、女性で1gであるので、これを換算パラメーターとしている。

随時尿で集団あるいは個人のヨウ素栄養状態を評価するためには、集団では100-500検体、個人では12検体以上 [71]、また個人のヨウ素栄養状態について20%の信頼性で評価をするには10検体、あるいは24時間蓄尿が必要であると報告されている [72]。

8.5. 母乳へのヨウ素の分泌

授乳期の乳腺ではヨウ素が血漿との20-50%の濃度勾配差に逆らって乳汁中に濃縮される [73-74]。乳

汁中にはヨウ素は8割近くが無機ヨウ素で残りは有機ヨウ素の形で存在し、また少量の甲状腺ホルモンも含まれる。プロラクチンは乳腺細胞のNISの発現を刺激して、乳腺へのヨウ素の取り込みを増加させる。中等度のヨウ素欠乏地域では母体の喫煙により乳汁中と新生児尿中ヨウ素濃度が減少するが、これは煙草に含まれるthiocyanateがperchlorateと同様にNIS機能を競合的に抑制することによる [75-76]。

ヒト乳汁中のヨウ素濃度は非常に変動が大きく標準範囲を定めることができない。2001-2009年までの3編の総説によれば、世界各地のヨウ素栄養状態の異なる地域での研究報告から、母乳中のヨウ素濃度の平均値は9-1267 μ g/L [73]、あるいは5.4から2170 μ g/L (中間値は62 μ g/L) [77]、またヨウ素充足地域で40検体以上の研究では平均あるいは中間値は13-155 μ g/L [74]と報告されている。母乳中のヨウ素濃度は母体の年齢、満期産か早期産か、児の日齢、1日のうちの母乳採取時間に関連せず、また前乳と後乳のヨウ素濃度値、左右の乳房のヨウ素濃度値には差がなく、季節的変化、個人内変動もみられないとされる。しかしこれらの因子については異なる報告もあり、例えば、ヨウ素濃度には日内、日間変動があるという [78]。またヨウ素欠乏地域での調査では甲状腺腫の頻度の高い地域の母親、甲状腺腫を持つ母親の母乳ヨウ素濃度が低い。しかし甲状腺腫を持つ母体の母乳ヨウ素濃度は必ずしも低くないという報告もある。これらの多くの研究は標本数が少なく統計学的な有意差に問題があることが、相反する結果の理由と考えられる。

初乳にも相当量のヨウ素 (21.3-304.2 μ g/L) が含まれることが報告されている [79]。ヨウ素濃度は初乳が最も高く (200-400 μ g/L)、その後漸減して成乳では一定となるとされているが、授乳時期 (分娩後の期間) 内で変化がないという報告もある。最近のオーストラリアでの無作為二重盲検プラセボ対照試験は、ヨウ素不足(ヨ

ウ素を補充しない) 授乳婦では産後の最初の6ヶ月間で乳汁中ヨウ素濃度が約40%減少することを示している [80]。

母乳中のヨウ素は尿中ヨウ素と同様に、直近の食事に含まれるヨウ素量によって変化する。またヨウ素充足地域では母乳中ヨウ素濃度と尿中ヨウ素濃度は相関を示す。乳汁中へのヨウ素の分泌動態についてはほとんど研究がなかったが、最近、Leungらは16例の授乳婦に600 μ gのKI (456 μ gのヨウ素を含む) を1晩の絶食後に経口投与し、乳汁、尿中ヨウ素濃度を測定した。乳汁ヨウ素濃度は投与後6時間をピークに基礎値 (中間値 45.5 μ g/L) よりも中間値で354 μ g/L増加した。乳汁中のヨウ素濃度を測定する場合は直近のヨウ素摂取を考慮すべきであるとしている [81]。

日本人についての研究は母乳中の甲状腺ホルモンについては散見するが、ヨウ素濃度についての報告はほとんどなく、前述の総説に引用されているのは3編のみである [82-84]。Muramatsuらは茨城県東海村で25-37歳、分娩後7-177日の授乳婦33例の母乳中のヨウ素濃度を測定した。ヨウ素濃度は80-7000 μ g/Lで最頻値は150 μ g/Lであった [83]。母乳中のヨウ素濃度は乳児のヨウ素摂取必要量を定める根拠であり、重要である。世界でもヨウ素摂取量の多い日本でも母乳中のヨウ素濃度について大規模な全国的な調査が必要である。

9. ヨウ素誘発性の甲状腺疾患とその病態

ヨウ素の摂取源は食品 (原材料的食品、加工食品) が主であるが、赤色3号 (エリスロシン) [85]、赤色105号 (ローズベンガルNa塩) のような食用色素、医薬品、環境 (大気、飲料水) である。

基礎疾患のない健康な成人ではかなりの量のヨウ素の負荷に対して耐えられることが知られている。しかし持続的なヨウ素の過剰摂取は甲状腺機能低下症 [86] と亢進症 [87] の両者を引き起こす [88]。甲状腺機能の変化は一過性あるいは永続性で、集団レベルおよび個人レベルでもみられる。

ヨウ素摂取の過剰による疾患、病態は現在、表2のように分けて考えることができる。地方性甲状腺腫は後述のように日本ではすでに存在しない。甲状腺機能低下症は甲状腺のヨウ素に対するAcute Wolff-Chaikoff effectからのエスケープの障害によると考えられているが、機序は不明である。甲状腺の基礎疾患のある者、胎児、新生児などがリスクグループである [86]。ヨウ素過剰による甲状腺中毒症はヨードパセドウともいい、主にヨウ素欠乏地域でヨウ素を補充した時に、またヨウ素充足地域では甲状腺機能正常で結節性甲状腺腫のあるものにみられる [87]。ヨウ素摂取量と甲状腺自己抗体の陽性率、自己免疫性甲状腺

疾患の頻度などとの関連については不明なことが多い [89]。

表2. ヨウ素誘発性の甲状腺疾患

地方性甲状腺腫
中国、日本において
甲状腺機能低下症 (サブクリニカルも含む)
主に胎児、新生児で問題
ヨウ素誘発性甲状腺機能亢進症
主にヨウ素欠乏地域でヨウ素を補充した時
自己免疫性甲状腺疾患

9.1. 医薬品に含まれるヨウ素による影響

ヨウ素を含む代表的な医薬品は消毒剤、アミオダロン (amiodarone)、造影剤、治療と診断用の放射性ヨウ素である。また医薬品の着色剤として赤色3号 (エリスロシン)、赤色105号 (ローズベンガルNa塩) が添加されている。いずれも胎児も含めて甲状腺機能に影響を与える可能性がある。

日本で販売されている医薬品で成分あるいは添加物にヨウ素を含む医薬品は、添付文書によると医療用医薬品158点、一般用医薬品50点であった。また添加物に食用色素を含む医薬品の数は、赤色3号は医療用医薬品166点、一般用医薬品216点、赤色105号は医療用医薬品1点、一般用医薬品3点であった [90]。

9.1.1. エリスロシン

エリスロシンは食品のみでなく医薬品、化粧品にも使用されて、WHOによる評価があるが [91]、ドイツやポーランド、アメリカでは食品への使用が禁止されている。ラットに投与されたエリスロシンはほぼ100%排泄され、含まれたヨウ素は遊離されない [92]。また腸管から吸収される量は僅かではあるが、 T_4 から T_3 への deiodination を阻害し TSH 分泌を促進する [93]。しかしヒトへの投与実験ではエリスロシンの作用は末梢ではなく、血清ヨウ素濃度が上昇することによると報告されている [85]

9.1.2. 皮膚、粘膜消毒薬

ヨウ素系外用消毒剤はポビドンヨード、ヨードチンキが代表的なものである。ヨードホールとはヨウ素をキャリアと結合させて保持し、徐々にヨウ素を遊離させる製剤の総称で、ポビドンヨード、ポロクサマー・ヨード、ヨウ素・カデキソマーなどである。ポビドンヨードはヨウ素をキャリアであるポリビニルピロリドン (PVP) に結合させた水溶性の複合体で、1g中に含まれる有効ヨウ素は100mgである。

ヨードチンキはヨウ素 (I) にヨウ化カリウム (KI) を加えて可溶化しエタノール液とした製剤で、5～10 倍に希釈して (希ヨードチンキは原液または 2～5 倍希釈で) 使用する。

外用消毒剤に含まれるヨウ素は健康な成人においても皮膚、粘膜から吸収され甲状腺機能に影響を及ぼす。特に妊娠、分娩時に母体に使用したことにより、新生児一過性甲状腺機能低下症、胎児甲状腺腫を伴う甲状腺機能低下症、新生児の臍帯血 TSH 値の上昇、一過性 TSH 血症、母乳に分泌されたヨウ素による乳児の甲状腺機能の変化などの例が多数報告されている。また早期産児、低出生体重児においても日常のケアに使用する消毒剤、造影剤によって甲状腺機能低下がおこる。最近、手指消毒剤を常用している病院手術室のスタッフの尿中ヨウ素濃度が対照群と比較して高く (142 vs. 89 μ g/L)、300 μ g/L を超える例も多いことが米国から報告されている [94]。

9.1.3. アミオダロン

アミオダロンは不整脈の治療に使用される薬剤であるが、半減期が 100 日で重量あたり 37% のヨウ素を含み、常用量で内服すると 1 日あたり 7-21mg のヨウ化物を摂取する計算となる。甲状腺機能に対する作用は主に 5'-deiodinase 活性の阻害による末梢での甲状腺ホルモンの代謝の変化により、血清 T₄ と reverse T₃ の増加、T₃ の減少がおこる。長期に内服した場合、14-18% に甲状腺中毒症 (amiodarone-induced thyrotoxicosis, AIT) あるいは甲状腺機能低下症 (amiodarone-induced hypothyroidism AIH) が発症する。AIT はヨウ素による甲状腺ホルモン合成の過剰、アミオダロンによる破壊性甲状腺炎、あるいはその両者によるものと考えられている [95]。アミオダロンによる甲状腺機能亢進はヨウ素欠乏地域では約 10% に発症するとされる。妊娠中に母体に投与されたアミオダロンによって一過性の新生児甲状腺機能低下症がおこることが報告されている [96-98]。

9.1.4. 造影剤

画像診断に用いられる造影剤は大量のヨウ素を含んでおり、使用後に一過性の subclinical hypothyroidism (SCH) [99]、あるいは甲状腺機能亢進 [100] をきたした例が報告されている。最近の米国のヨウ素充足地域であるボストンでの大規模な研究で Rhee らは基礎疾患としての甲状腺腫疾患がなく 1990 年から 2010 年までの期間に甲状腺機能低下あるいは亢進となったそれぞれ 213 例

と 178 例を甲状腺機能正常の対照例と比較し、ヨウ素を含む造影剤の使用が甲状腺機能亢進症と Overt hypothyroidism (OH) の発症に関連していることを報告した [101]。

10. 放射性ヨウ素と甲状腺

放射性ヨウ素の同位体としては 23 種類が知られているが、自然界に存在するヨウ素の安定同位体は I¹²⁷ である。半減期 8 日の I¹³¹ と半減期 1570 万年の I¹²⁹ が被曝線量評価の点から特に注目されている核種である。

10.1. 放射性ヨウ素を用いた甲状腺疾患の診断、治療とヨウ素摂取制限

放射性ヨウ素、特に I¹³¹ は甲状腺シンチグラフィや I¹³¹ 摂取率のような診断にまた甲状腺癌の術後治療、甲状腺 Ablation 治療、バセドウ病などに対する放射性ヨウ素内用療法などに用いられる [102-103]。診断の精度と治療効果をあげるために事前に LID (low-iodine diet) によるヨウ素摂取制限をおこなう必要がある。ヨウ素摂取制限の期間は British Thyroid Association は 2 週間、European Thyroid Cancer Taskforce は 3 週間、American Association of Clinical Endocrinologists は 2-4 週間、American Thyroid Association はヨウ素摂取量 50 μ g/日、制限期間は 1-2 週間、日本甲状腺学会のガイドラインではヨウ素摂取量は 250-400 μ g/日、制限は少なくとも治療 1 週間前からとされている [104]。しかし最近の韓国での研究では UIC > 250 μ g/gCr の場合、放射性ヨウ素による Ablation の効果が低いことが報告されている [105]。韓国は日本とともに食事からのヨウ素摂取量が多いこと [106] が知られている。LID の有効性、必要性については、未だ議論があり、また実施するにはさまざまな問題がある。日本人についてのエビデンスに基づいたプロトコルを開発する必要がある。

10.2. 放射性ヨウ素と甲状腺がん

I¹³¹ に汚染された空気、水、食品の吸入あるいは摂取することで甲状腺内部被曝が生じ、甲状腺がんが発生する危険性はよく知られている。1986 年 4 月の Chernobyl 原子炉事故の約 4 年後から Belarus と Ukraina では小児、成人の甲状腺がんの頻度が急増した。事故時 0 - 4 歳の小児では頻度は事故前の 30-60 倍に、最も汚染された地域では 100 倍にも達した [107]。

放射性ヨウ素に曝露した時期の個人のヨウ素栄養状態が甲状腺への被曝量に大きな影響があることが知られている [108-109]。Chernobyl 原子炉事故後の調

査であるが、被爆した地域のヨウ素摂取量は欠乏状態であることが判明し、このことが甲状腺がんの発生が高いことに関連している可能性が推測されている。2011年3月の福島第一原子力発電所の事故においても放射性ヨウ素 I^{131} が大量に放出された。したがって全国的に日本人の日常的な安定ヨウ素の摂取状況についての基礎的なデータを得ることは現在および将来に涉っても重要である。

10.2.1. 放射性ヨウ素に対する甲状腺防御薬としてのヨウ化カリウム

安定ヨウ素剤であるヨウ化カリウムは放射性ヨウ素内部被曝に対する甲状腺防御薬としての効果が確立されている。1982年のFDA勧告ではヨウ化カリウムの用量は1歳以上の小児と成人は130mg/日、1歳未満は65mg/日であった。この根拠は広島、長崎の原子爆弾による外部被曝のデータと小児での頭頸部の放射線治療のデータであった。Chernobyl原子炉事故直後、ポーランドでは成人と16歳以下の小児、それぞれ約700万人と1050万人に対して、少なくとも1回ヨウ化カリウムが投与された。その時のデータが一般集団におけるヨウ化カリウムの安全性と耐性についての根拠となっている。2001年FDA勧告はChernobyl原子炉事故のデータを踏まえて、ヨウ化カリウムの用量を年齢と予測される甲状腺への被曝線量によって定めた。FDA勧告は2つの点で1999年のWHO勧告と異なる。WHO勧告ではヨウ化カリウムの用量を成人と12歳以上には130mg/日、学童は65mg/日とし、また18歳以下と妊産婦、授乳婦についてヨウ化カリウムを投与する被曝線量の閾値を低く設定している〔107〕。放射性ヨウ素による被曝の予防のためには安定ヨウ素剤の服用が必要であり、ヨウ化カリウムの効果は約24時間持続するので、放射性ヨウ素へ曝露の危険性がなくなるまで連日内服する必要がある。

日本では平成25年に原子力規制庁が「安定ヨウ素剤の配布・服用にあたって」というガイドラインを発表した〔111〕。服用回数は原則1回、服用量は3歳以上13歳未満についてはヨウ化カリウム丸1丸50mg（ヨウ素量38mg）、妊婦、授乳婦も含め13歳以上は2丸100mg（ヨウ素量76mg）とした。生後1ヶ月以上3歳未満についてはヨウ素量25mg、新生児はヨウ素量12.5mgである。新生児、乳児、妊産婦については注意が必要である。福島第一原子力発電所の事故に際してヨウ化カリウムは一般住民に配布されなかった。この事実はヨウ化カリウムによる甲状腺防御についての新たな疑問を投げかけ、議論となっている〔112〕。

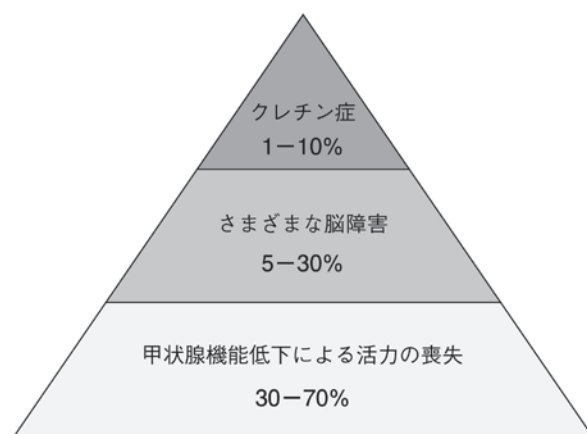
11. ヨウ素欠乏症 (Iodine Deficiency Disorders, IDD)

日本以外の国においては「ヨウ素」という言葉から連想するのは、「ヨウ素欠乏症」であると言っても過言ではない。現在においてもヨウ素欠乏症は世界中で公衆衛生上の大きな問題であり、ビタミンA欠乏症、鉄欠乏症とともに世界の三大微量栄養素欠乏症とされる。またヨウ素欠乏症による精神発達遅滞は唯一の予防可能な精神発達障害である〔61, 113-119〕。

11.1. ヨウ素欠乏症のスペクトラム

ヨウ素欠乏症は食事からのヨウ素の摂取不足によって甲状腺ホルモンの産生が低下し、多彩な症状を示すのが特徴で図8のような冰山モデルで表すことができる。すなわちクレチン症などの重篤な明らかな症状を示す疾患から、認識されにくい深刻な影響として、比較的低いレベルでの障害があり、学校、職場などでの知的な習得力が低下し、社会的にも大きな損失となる〔114-116〕。「ある国を滅ぼすにはヨウ素を取りあげればよい」とまで言われている。

図8. ヨウ素欠乏症のスペクトラム



Hetzelら〔115〕による

ヨウ素欠乏症は、それが起こった時期、すなわち胎児期、新生児期、小児期、成人によって、またヨウ素欠乏の程度によって非常に多彩な症状を示す(表3)。特に重要なのは中枢神経系の発達に甲状腺ホルモンが必須な胎児、新生児、乳児でのヨウ素欠乏症である。またヨウ素欠乏状態では放射性ヨウ素に対する甲状腺の被曝量がすべての年齢において増加することが知られている〔113, 116〕。

表3. ヨウ素欠乏症のスペクトラム

胎児	流産、死産、先天異常、周産期死亡率の増加 地方病性クレチン症
新生児	新生児甲状腺機能低下症、地方病性精神発達遅滞 放射線に対する甲状腺感受性の増加
小児、青年期	甲状腺腫、(サブクリニカル)甲状腺機能亢進・低下症 精神機能障害、身体発育遅滞 放射線に対する甲状腺感受性の増加
成人	甲状腺腫とその合併症、甲状腺機能低下症 精神機能障害、老年期の自然発症甲状腺機能亢進症 ヨウ素による甲状腺機能亢進症 放射線に対する甲状腺感受性の増加

[113,116]による

11.1.1. 妊娠中の甲状腺機能低下による胎児、新生児への影響

臨床的に甲状腺機能低下症は血清 TSH 値の上昇と FT₄ の値によって OH と血清 FT₄ の低下を伴わない SCH に分けられる。妊娠中の OH が妊娠の予後と合併症、胎児の神経認知発達に有害な影響を与えることは確立されている。SCH が児の予後に及ぼす影響については相反する報告があり、確定していない [120-122]。

1990 年代の 2 つの研究は出生児の予後について母体の軽度あるいは無症候の甲状腺機能低下、さらに低サイロキシン血症も児の IQ を低下させることを明らかにした (123-124)。Haddow らは英国で 1987-90 年に採取した 25216 例の母体 (妊娠第 2 三半期) の血清 TSH を測定し、血清 TSH が 99.7 パーセントイル以上の妊婦から出生した 62 例の小児は対照例 (124 例) と比べて、7-9 歳時の IQ が 7 ポイント低く、運動、言語、注意の遅れがみられることを報告した (123)。Pop らはオランダで 1361 例を対象におこなった前方視的研究において、妊娠初期 (12 週) に低サイロキシン血症 (FT₄ 値が 10 パーセントイル以下) のあった母体から出生した児において 2 歳時に精神、運動発達遅延を認めた (124)。

妊娠中の甲状腺疾患、特に機能低下のスクリーニング (Universal screening) の有効性については相反する報告があり、現時点では結論が出ていない。米国甲状腺学会も推奨していない [120]。その理由はスクリーニングについての無作為対照介入試験の報告が少ないことで、3 つの研究のみがイタリアと英国から報告されている [125-127]。Negro らは 984 例の妊婦のうち甲状腺自己抗体陽性の妊婦 115 例を 2 群に分けて妊娠 10 週から LT₄(levothyroxine) を投与し、流早産の率が投与群に低いことを認めた [125]。さらに 4562 例の

妊婦を無差別に Universal screening group と Case-finding group の 2 群に分け、甲状腺自己抗体陽性で TSH 値が 2.5 mIU/L 以上の妊婦には LT₄ を、TSH が測定限界以下で FT₄ が上昇している例には抗甲状腺剤を投与し、両方の方法に予後の差がないこと、スクリーニングによって発見し治療した低リスク群に甲状腺機能異常不良予後の率が低いことを報告した [126]。

しかし、Lazarus らは英国において 21846 名の妊婦を無作為に甲状腺機能スクリーニング群 (10924 名) と対照群 (10922 名) に分け、妊娠 12 週 (中間値) に血清 TSH と FT₄ を測定した。血清 TSH が 97.5 パーセントイル以上で FT₄ が 2.5 パーセントイル以下の妊婦を「陽性」とした。対照群では同時期に採血はおこなったが、分娩後に TSH、FT₄ を測定した (551 名、5.0% が陽性であった)。スクリーニング群で「陽性」となった 499 名 (4.6%) に対して血清 TSH 値 1.0 mIU を目標に LT₄ 150 μg / 日を投与したが、3 歳時の両群の出生児の IQ と認知機能には差を認めなかった。この報告はスクリーニングと甲状腺ホルモン投与の効果を否定するものであるが、著者らはその理由として、甲状腺ホルモン補充の時期が遅いため胎児の脳の発達に及ぼす影響が少なかった可能性、3 歳時の IQ 検査は感度が低い可能性、さらに対象例の 24% が脱落したこと、TSH と FT₄ の両者を測定できたのは全体の 5% のみであったことなどを挙げている [127]。

11.1.2. 妊娠中の軽度から中等度のヨウ素欠乏による胎児、新生児への影響

軽度から中等度のヨウ素欠乏のある妊婦において母体に SCH、低サイロキシン血症 (FT₄ が 5-10 パーセントイル以下)、あるいはその両者が起こるどうかは明らかでない [122]。

妊娠中の母体の軽度から中等度のヨウ素欠乏による妊娠予後、胎児、新生児への影響については、ドイツ

(128-129)、イタリア (130-131)、ベルギー (132)、デンマーク [133-134] のヨウ素欠乏地域において妊婦にヨウ素 (1つの研究ではヨウ素と甲状腺ホルモンの両者) を投与する介入試験が主に 1990 年代におこなわれた。これらの研究ではいずれも症例数が 17 から 120 例と少なく、ヨウ素投与量は 50 から 200 μ g/日、投与時期は妊娠初期であるが 10-18 週、母体、新生児の甲状腺機能の測定項目もさまざまである。主な結果は尿中ヨウ素濃度の上昇、母体の甲状腺容積が増加しない、血清 Tg 濃度が上昇しない、母体と新生児の FT₄ 値濃度に影響を及ぼさない、新生児の甲状腺容積が増加しない、などで、ヨウ素補充は軽度から中等度のヨウ素欠乏に対しても有効であると考えられる [121-122]。

母体のヨウ素摂取と出生児の発育、発達の長期的予後については最近まで報告がなかったが [121]、Bath らは英国南西部の AVON 地域でおこなわれた ALSPAC(Avon Longitudinal Study of Parents and Children) コホート研究のデータから母体の妊娠第 1 三半期のクレアチニン補正尿中ヨウ素濃度値と出生児の 8 歳時の IQ と 9 歳時の読字・読解力との関連を報告した。最大 21 種類の交絡因子を用いて分析後、妊娠 10 週 (中間値) の尿中ヨウ素濃度が 150 μ g/gCr 以下の母体から出生した児では、言語性 IQ、読字の正確性、読解力のスコアは最も低い四分位 (quartile) にあった。さらにこのグループを尿中ヨウ素濃度 50-100 μ g/gCr、50 μ g/gCr 以下に分けて比較すると母体のヨウ素濃度が低いほどこれらのスコアも低かった [135]。ALSPAC コホート研究は 1991-1992 年の 21 ヶ月間に分娩予定日のある約 14000 組の母子が対象であった。彼らは以前、このコホート研究において母体の魚介類の摂取量 (カットオフ値: 340g/週) と児の言語性 IQ が相関することを認め、魚に多く含まれる長鎖オメガ-3 脂肪酸の効果ではないかと推測していた [136]。しかし今回の分析では交絡因子に脂肪酸を加えて検討したが、ヨウ素が脳の発達に影響していることが強く示唆さ

れた [135]。この研究は尿中ヨウ素濃度と児の予後との関連を示した画期的なもので、今後の妊娠中のヨウ素補充の必要性についての指標となるものと考えられる。

11.2. ヨウ素欠乏症の原因

ヨウ素は海から大気中に吸収され、雨や雪に含まれて山岳地方に蓄積され、ついで河川によって低地、平野に運ばれ、最終的に海に還元される。ヨウ素欠乏は一般的に土壌中のヨウ素含有量の少ない地域の住民に多くみられる。特に過去の氷河の浸食によって地層が削りとられたためにすでに減少している土壌中のヨウ素が豪雨、降雪、洪水によってさらに減少し、そのため農作物、酪農製品中のヨウ素含有量が少なくなると考えられている。このような土壌は内陸部 (中央アジア、アフリカ、中央および東ヨーロッパ、米国およびカナダ 5 大湖地域など)、山岳地帯 (アルプス山脈、アペニン山脈、アンデス山脈、アトラス山脈、ヒマラヤ地域など)、洪水の多い地域 (北東インドのガンジス川周辺の平野など)、また沿岸地域にも多く存在する [61, 114-116]。

ヨウ素の摂取源は日本では海藻、魚介類であるが、欧米ではパン、ミルクやチーズなどの酪農製品、さらにヨウ素化塩が主である。また食品製造時に使用するヨウ素を含んだ物質もヨウ素摂取源となっている [137-141]。欧米での日常的な食品に含まれるヨウ素はあまり多くないためヨウ素欠乏が容易に起こりやすい。

11.3. ヨウ素栄養状態およびヨウ素欠乏症の疫学的診断基準

ヨウ素栄養状態およびヨウ素欠乏症の評価に有効な生物学的指標 (biological marker) は尿中ヨウ素濃度、触診あるいは超音波断層装置による学童の甲状腺腫の率、新生児の血清 TSH 濃度、成人あるいは学童の血液 (血清) Tg 濃度などが用いられる [61, 142]。現在、国あるいは地域での集団のヨウ素栄養

表4. ヨウ素欠乏症の疫学的診断基準(学童の尿中ヨウ素濃度による)

尿中ヨウ素濃度中間値 (μ g/L)	ヨウ素摂取量	ヨウ素栄養状態
<20	不足	重度のヨウ素欠乏
20-49	不足	中等度のヨウ素欠乏
50-99	不足	軽度のヨウ素欠乏
100-199	適量	適切
200-299	適量以上	感受性のある群では甲状腺機能亢進症の危険
≥ 300	過剰	健康障害の危険(甲状腺機能亢進症、自己免疫性甲状腺疾患)

状態の評価には6-12歳の学齢期の小児(学童)を対象に、一定の疫学的調査のプロトコールを使用することをWHOとICCIDDが推奨している[143]。表4はWHOによるヨウ素欠乏症の疫学的診断基準で広く使われている。妊婦、授乳婦、2歳未満の小児のヨウ素欠乏症についての診断基準は別に定められている[61](表5)。妊産婦、乳児のヨウ素欠乏症の診断にあたっては、これらの指標の解釈に注意が必要である[69]。

表5. 妊産婦、小児のヨウ素栄養状態の疫学的診断基準

	尿中ヨウ素濃度中間値 ($\mu\text{g/L}$)	ヨウ素摂取量
妊婦	<150	不足
	150-249	適量
	250-499	適量以上
	≥ 500	過剰*
授乳婦	<100	不足
	≥ 100	適量
2歳未満の小児	<100	不足
	≥ 100	適量

*IDDの予防、管理に必要な量を超えていることを意味する

11.4. ヨウ素欠乏症への対策

ヨウ素欠乏症の予防および対策は国家的レベルでの対応、すなわちUSI(Universal salt iodization)プログラムが必要である。ヨウ素を補充する方法としてはヨウ素添加油の注射あるいは内服、ヨウ素剤の錠剤、パンへのヨウ素の添加、水へのヨウ素の添加などがあるが、食塩へのヨウ素の添加が最も効果的で一般におこなわれている[61]。食塩へのヨウ素の添加と使用を法律で定めるのが効果的であるが、すべての国でおこなわれてはいない。

添加するヨウ素の量は国によって異なり、一般に10-40ppmのヨウ素(ヨウ素酸カリウムかヨウ化カリウム)、米国、カナダは100ppm(ヨウ素として77ppm)を含む。米国では市販の食卓塩の半分に、カナダではすべてにヨウ素が添加されており、同じ価格で販売されている[144]。ヨウ素化塩を使用している家庭の割合はその国のヨウ素栄養状態の評価に用いられる。最近、問題になっているのは高血圧症の予防として食塩の摂取量が一般的に減少してきており、それに伴ってヨウ素摂取量が減ることが危惧されている[145]。

11.5. 世界のヨウ素欠乏症

11.5.1. ヨウ素欠乏症についての認識の変化

1960年、WHOにより甲状腺腫の割合による世界のヨウ素欠乏についての調査が初めておこなわ

れ、世界人口の20-60%がヨウ素欠乏状態にあるか甲状腺腫を持ち、特に発展途上国に多いことが明らかになった[115]。しかし多くの国で公衆衛生の問題としてヨウ素欠乏症にはほとんど注意は払われず、政治的な関心や行動はなかった。1970-90年代になって状況は変わり、USIプログラム(ヒトと家畜に対するヨウ素化塩の投与)がクレチン症の発生を抑えるのみでなく、集団の認知機能(cognitive function)を改善することが明らかになり、ヨウ素欠乏症は国の発展を阻害する社会的、経済的損失(consequence)であることが認識されるようになった。1990年に世界71カ国の首脳と15の政府代表が集まったUN World Summit for Childrenにおいて2000年までにIDDを根絶する計画が採択された[144]。その後、WHO、ICCIDDの推奨するUSIプログラムによって状況は改善されているが、その進展は遅く地域差がある[146-147]。

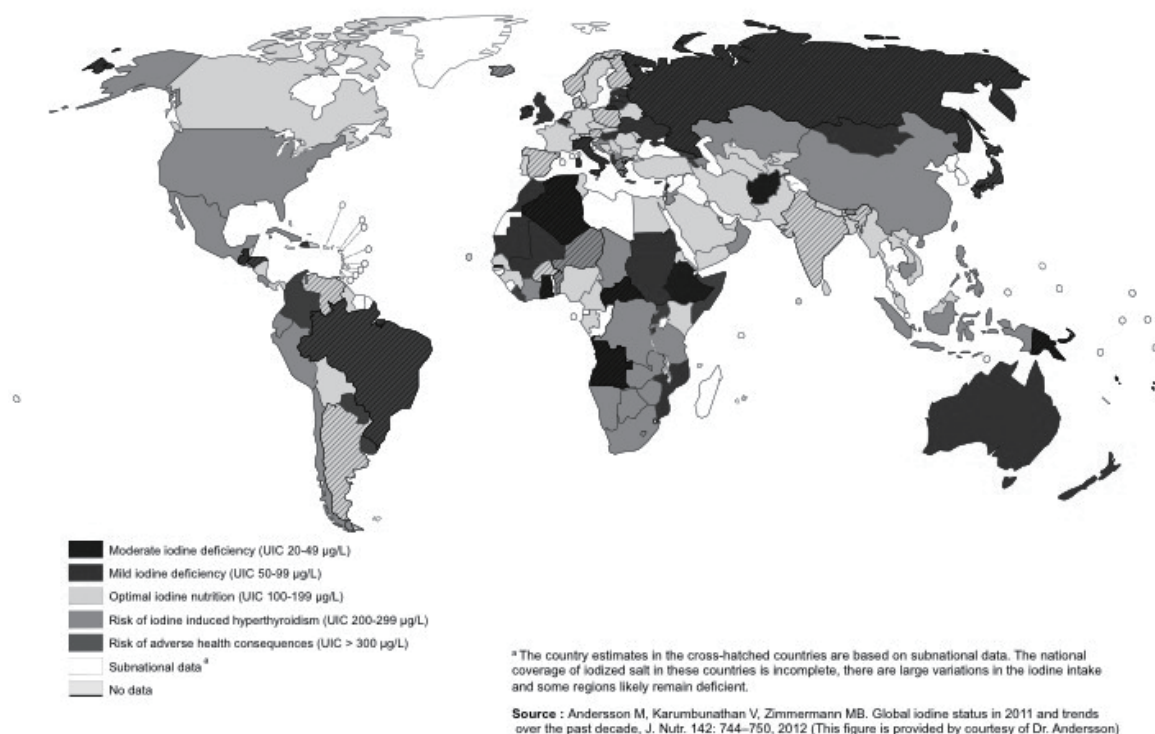
11.5.2. 世界のヨウ素欠乏症の現状

2013年の時点での世界のヨウ素栄養状態は次のようにまとめられる。ヨウ素化塩を利用出来る家庭の割合は10年間で世界全体の10%以下から約70%まで増加し、適切なヨウ素摂取状態の国は67から111カ国に増加した。学童の尿中ヨウ素濃度について国全体の調査が行われているのは119カ国であるが、42カ国では情報がなく、日本も含めた33カ国ではsubnational dataのみである。これらの報告から、現在111の国が十分なヨウ素摂取状態にあり、30カ国がヨウ素欠乏状態、9カ国は中等度(moderate)、21カ国が軽度(mild)のヨウ素欠乏状態であり、重度(severe)のヨウ素欠乏状態の国はない[147]。図9は学童の尿中ヨウ素濃度による世界のヨウ素欠乏状態の現状を示す。濃い色に塗られた国はヨウ素欠乏状態と考えられる[146]。しかしヨウ素充足状態とされる国においても、菜食主義者、乳児、妊産婦、ヨウ素化塩を利用できないものなどのサブグループは依然、ヨウ素欠乏であることに注目すべきである[147-148]。

11.5.3. 妊婦、授乳婦、小児のヨウ素欠乏症

近年、問題となっているのは妊婦、授乳婦、乳児、若年小児におけるヨウ素欠乏症である。WHO、UNICEF、ICCIDDはヨウ素欠乏地域における妊婦、授乳婦へのヨウ素補充を支持してきた。[149-154]その一方、学童の尿中ヨウ素濃度では適切なヨウ素摂取量と評価された集団において[146, 148]、また過去にヨウ素欠乏があり現在はヨウ素充足状態と考えられる地域において[155-158]、再びヨウ素摂取量の減少がみられる。米国内分泌学会[159]と米国甲状腺学会[120]の最新のガイドラインでは、ヨウ素欠

図9 世界のヨウ素栄養状態



乏地域だけでなく充足地域においてもすべての妊婦、授乳婦が1日250µgのヨウ素を摂取することを推奨している。具体的には150-200µgのヨウ素を含んだビタミンサプリメントを服用する。しかし日本においても、この方法が必要であり、妥当であるかについては未だ評価されていない。

11.5.4. 世界のヨウ素欠乏症対策と国際協力

世界のヨウ素欠乏症を根絶するために1985年、UNICEF, WHO、オーストラリア政府などの支援によりヨード欠乏症国際対策機構、ICCIDD (International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders) が創設された。2012年にICCIDDはUSIを支援するために2002年に国連に作られた組織 Network for Sustained Elimination of Iodine Deficiency と合併し、NPO、NGOである ICCIDD Global Network (ICCIDD GN) となった。現在カナダのオタワ市を本拠とし世界の各地域に Regional Coordinator、各国に National focal point を置いている。現在、日本にも著者を含め3名の National focal point が活動している [144]。

11.5.5 世界のヨウ素欠乏症に対する日本の貢献

世界のヨウ素欠乏症に対する日本の国際貢献は1996年の橋本、クリントン会談の日米コモン・アジェンダにおいて母子健康増進の一部としてヨウ素欠乏症に対する両国の協力の必要性が明記されたことによって本格的に始まった。これを受けて日本政府はモンゴルを始め、バングラデシュ、ネパールで政府開発援助 (ODA) をおこなった。政府機関として外務省経済協力局 (JICA) と実施機関である国際協力事業団 (JICA)、厚生労働省大臣官房国際課とその執行機関である国際厚生事業団 (JICWELS) が、また千葉県、ユニセフ、東京大学、長崎大学など、民間機関として成長科学協会、キワニス・クラブ、日本ユニセフ協会、ヒマラヤン・グリーン・クラブなどが共同してモンゴル、パキスタン、バングラデシュ、ネパールなどにおいてヨウ素欠乏症へのさまざまな支援 (調査、ヨウ素酸カリの供給など) をおこない、また16カ国の開発途上国のヨウ素欠乏症担当者を日本に招いてワークショップを3回開催した。現在もさまざまな形で支援がおこなわれている [160]。

12. 微量栄養素(元素)としてのヨウ素

12.1. 食品中のヨウ素含有量

日本では食品中のヨウ素含有量についてのまとまったデータベースはなく、2010年以前は食品成分研究調査会編五訂日本食品成分表(2000年)の「参考資料4」に記載されていた14種類43食品についてのヨウ素含有量が〔161〕、また限られた食品、主に海藻類についてのヨウ素含有量についての報告が使用されていた〔33, 162-167〕。2010年11月に文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会から発表された「日本食品標準成分表2010」に無機質の項目に初めてヨウ素が追加された〔168〕。分析方法は食品試料の調整はアルカリ分解法、ヨウ素の測定はICP-MS法でおこなっている。この表には1,878食品について50成分項目が収載されているが、ヨウ素含有量が測定されているのは497食品と全体の約1/4のみであり、また同じ食品群のうちでも一般に良く食べられる品についてのヨウ素含有量が収載されていない例がある。

12.1.1. 原材料的食品のヨウ素含有量

ヨウ素を多く含む原材料的食品は藻類、魚介類の2品目であるが、種類によって含有量には大きな幅がある。藻類ではコンブが最も多く、素干しまこんぶ(240mg)、刻み昆布(230mg)、素干しながこんぶ(210mg)、ほしひじき(47mg)、こんぶのつくだ煮(11mg)、ついでカットわかめ(8.5mg)、のり類(1.4-2.8mg)などのわかめ類もヨウ素含有量が多い。魚介類では「たら」類が可食部100gあたり130-350 μ gであるが、他の魚介類は100 μ g以下である。ヨウ素含有量の多い食品(可食部100gあたり100 μ g以上)と日常的に摂取される食品のヨウ素含有量を表6に示す。

海藻類のヨウ素含有量についてはマックレンドンが1933年に日本で測定した結果がある〔33〕。最近の米国、カナダで販売されている海藻のヨウ素濃度は16から8165 μ g/gで、非常に変動があることが報告されている〔169〕。

12.1.2. 加工食品中のヨウ素含有量

「日本食品標準成分表2010」には少数の品目について加工食品中のヨウ素含有量の記載があるが、他の報告は非常に少ない〔167, 170〕。著者らは19品目、368点の加工食品のヨウ素含有量をAPDM法によって測定し、1食分に含まれるヨウ素摂取量を算出した〔171〕。加工食品は同じ品目でもヨウ素含有量には広い幅があり、1回の摂取により日本人成人のヨウ素摂取量の推定平均必要量、推奨量、

耐容上限量を超える品も多い。また商品名あるいは成分に海藻類の記載がある食品では96.6%にヨウ素が検出されたが、記載のない食品においても57.3%に検出された。海藻類を原料とするだし、つゆ類には高濃度のヨウ素を含むものが多いこと、食品によりヨウ素含有量に大きな幅があることはICP-MS法で加工食品16種類100点についてヨウ素含有量を測定した報告〔170〕と同じである。近年、消費量が著しく増えている加工食品は海産物とともにヨウ素摂取源として重要なものであり、ヨウ素含有量が成分表示されることが消費者にとって有益であり望まれる。

12.2. 栄養素の食事摂取基準の指標

栄養素の食事摂取基準については「推定平均必要量」「推奨量」「目安量」「耐容上限量」「目標量」の5つの指標が設定されている。健康の維持・増進と欠乏症予防のために、「推定平均必要量」と「推奨量」を、この2指標を設定することができない栄養素については、「目安量」を設定している。また過剰摂取による健康障害を未然に防ぐことを目的として、「耐容上限量」が設定されている。推定平均必要量(estimated average requirement: EAR)は、ある母集団における平均必要量の推定値、すなわちある母集団に属する50%の人が必要量を満たすと推定される1日の摂取量である。推奨量(recommended dietary allowance: RDA)は、ある母集団のほとんど(97~98%)の人において1日の必要量を満たすと推定される1日の摂取量で理論的には「推定平均必要量+標準偏差の2倍(2SD)」として算出する。目安量(adequate intake: AI)は、推定平均必要量及び推奨量を算定するのに十分な科学的根拠が得られない場合に、特定の集団の人々がある一定の栄養状態を維持するのに十分な量である。耐容上限量(tolerable upper intake level: UL)は、ある母集団に属するほとんどすべての人々が、健康障害をもたらす危険がないとみなされる習慣的な摂取量の上限を与える量である〔172〕。図10はこれらの指標の概念を図示したものである〔173〕。

12.2.1. 日本人におけるヨウ素摂取基準

厚生労働省は1970年より日本人の食事摂取基準を「日本人の栄養所要量」として公表し、2004年からは「日本人の食事摂取基準」として5年ごとに改訂している。食事摂取基準とは、健康な個人または集団を対象として、国民の健康の維持・増進、エネルギー・栄養素欠乏症の予防、生活習慣病の予防、過剰摂取による健康障害の予防を目的とし、エネルギー及び各栄養素の摂取量の基準を示したものである。

ヨウ素については1999年の「第6次改定日本人の

表6A. ヨウ素を多く含む食品*

食品群	細分	可食部100gあたり ヨウ素(μg)
藻類	まこんぶ(素干し)	240000
	刻み昆布	230000
	ながこんぶ(素干し)	210000
	ほしひじき	47000
	こんぶ(つくだ煮)	11000
調味料及び香辛料類	カットわかめ	8500
	昆布だし	8200
藻類	あおのり(素干し)	2800
	あまのり(焼きのり)	2100
	乾燥わかめ(素干し、水戻し)	1900
	わかめ(原藻、生)	1600
	あまのり(ほしのり)	1400
	わかめ(塩抜き)	780
	とさかのり(塩蔵、塩抜き)	630
調理加工食品類	カレー(ビーフ、レトルトパウチ)	370
魚介類	まだら(生)	350
菓子類	ポテトチップス	260
藻類	てんぐさ(ところてん)	240
魚介類	あわび(生)	180
	すけとうだら(生)	170
藻類	おきなわもずく(冷凍)	140
卵類	うずら卵(全卵、生)	140
魚介類	すけとうだら(たらこ、生)	130
乳類	脱脂粉乳	120
菓子類	塩せんべい	110
魚介類	さぎえ(生)	97
	あんこう(きも、生)	96
いも及びでん粉類	生いもこんにやく	93
藻類	くびれづた(生)	80
	なまこ(生)	78
魚介類	うなぎ(かば焼)	77
	ししゃも(生干し、生)	74
	かき(養殖、生)	73
	うずら卵(水煮缶詰)	73
豆類	だいず(蒸し)	63
魚介類	ずわいがに(生)	58
	かき(養殖、水煮)	57
	あさり(生)	55
卵類	鶏卵(卵黄、生)	50
魚介類	かつお節	45
調味料及び香辛料類	バジル(粉)	42
魚介類	あまだい(生)	41
乳類	調整粉乳	41
卵類	鶏卵(卵黄、ゆで)	39
菓子類	かわらせんべい	39
魚介類	かたくちいわし(生)	38
	このしろ(生)	35
卵類	ピータン	34
豆類	がんもどき	32
魚介類	はたはた(生)	32
調味料及び香辛料類	さんしょう(粉)	32
	豆みそ	31
魚介類	わかさぎ(生)	29
	まいわし(生)	28
	まあじ(焼き)	27
	からふとししゃも(生干し、生)	27
穀類	うるち米(焼きおにぎり)	25
きのこ類	あらげきくらげ(乾)	25
魚介類	かつお(秋捕り、生)	25
種実類	すいか(いり、味付け)	24
魚介類	まあじ(開き干し、生)	24
	ぶり(成魚、生)	24
	まさば(焼き)	23
	まさば(水煮)	22
	さんま(焼き)	22
調味料及び香辛料類	パセリ(乾)	22
藻類	てんぐさ(寒天)	21
魚介類	まがれい(生)	21
	さんま(生)	21
乳類	生乳(ジャージー種)	21
魚介類	ナチュラルチーズ(チェダー)	20
菓子類	まあじ(生)	20
	ホワイトチョコレート	20

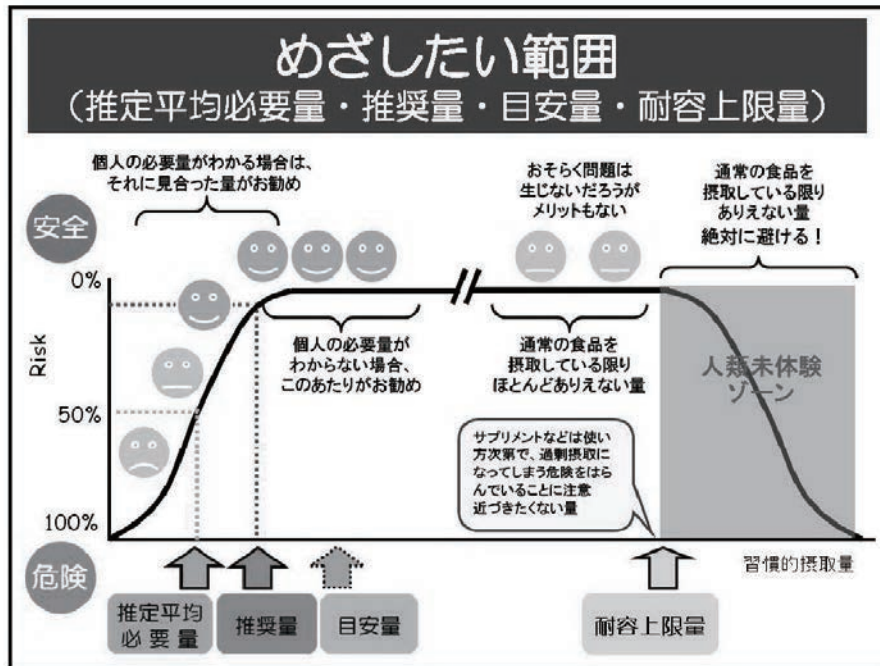
*日本食品成分表2010にヨウ素含有量が記載されている497種類の食品より

表6B. 日常的に摂取される食品のヨウ素含有量

食品群	細分	可食部100gあたり ヨウ素(μg)
肉類	あひる(肉、皮付き、生)	3
	ぶた(脂身つき、焼き)	2
	くじら(肉、赤肉、生)	2
	うし(赤身、生)	1
	にわとり	Trace
乳類	牛乳(ホルスタイン種)	14
	アイスクリーム(高脂肪)	13
	ヨーグルト(ドリングタイプ)	2
卵類	鶏卵(卵白、ゆで)	5
	鶏卵(卵白、生)	2
豆類	木綿豆腐	5
	納豆	1
穀類	即席中華麺(非油揚げ)	13
	そば	2-4
	うどん(生)	2
	食パン	1
	もち	1
	もち米(赤飯)	1
調味料 香辛料類	水稲(米)	0
	小麦(粉)	0
	マヨネーズ	3-8
	カレー粉	2-5
	こしょう	5
	ソース	3
油脂類	こいくちしょうゆ	1
	食塩	1
	淡色辛みそ	1
	有塩バター	2
し好飲料類	ソフトタイプマーガリン	2
	インスタントコーヒー	8
	紅茶	6
	せん茶	4
	コーヒー飲料	2
	清酒(上選)	1
菓子類	ビール(淡色)	1
	米菓(あられ)	10

表6Aに示す食品以外で日常的に摂取される食品のヨウ素含有量

図10 食事摂取基準指標の概念



厚生労働省「日本人の食事摂取基準」2010年版ブロック別講習会資料[173]より

表7. ヨウ素の食事摂取基準(日本人の食事摂取基準2010年版より)

年齢	推定平均必要量(μg/日)	推奨量(μg/日)	目安量(μg/日)	耐受上限量(μg/日)
0-5 (月)	-	-	100 (130)	250 (-)
6-11 (月)	-	-	130 (170)	
1-2 (歳)	35 (40)	50	-	350 (-)
3-5 (歳)	45 (50)	60		500 (-)
6-7 (歳)	55 (60)	75		1,300 (-)
8-9 (歳)	65 (70)	90		2,100 (-)
10-11 (歳)	75 (80)	110		2,200 (3,000)
12-14 (歳)	95	130		
15-17 (歳)	100 (95)	140		
18-29 (歳)	95	130 (150)		
30-49 (歳)				
50-69 (歳)				
70(歳)以上	75	110	-	
妊婦の付加量	100	140	-	

()内は2005年版の値

表8. ヨウ素についての食事摂取基準のまとめ

- * 日本人ではヨウ素の摂取量は食事摂取基準推奨量よりも、かなり多いと考えられ、不足がおこる可能性は限りなくゼロに近く、過剰摂取に注意
- * 間欠的な高ヨウ素摂取(昆布由来製品3-5mg/日)について
 - 成人: 極端にならないように
 - 小児: 平均で上限量を超えない頻度にとどめる
 - 妊婦・授乳婦: 注意

日本人の食事摂取基準2010年版より

栄養所要量」において他の6種類のミネラルとともに初めて設定された。その後「日本人の食事摂取基準 2005年版」を経て、「2010年版」が平成22-26年度の5年間使用されている。ヨウ素の基準について、「2005年版」から変更された主な点は成人の推奨量が150 μ g/日から130 μ g/日に、耐用上限量が3mg/日から2.2mg/日に設定したことである(表7)。

他の微量栄養素と同じくヨウ素についても食事摂取基準を定めるための日本人についての研究報告は充分でない。そのため、成人の推定平均必要量、推奨量、耐用上限量、小児の耐用上限量、妊婦・授乳婦の付加量(推定平均必要量・推奨量)を設定するのに日本人以外についての研究結果を参考にしている。小児の推定平均必要量・推奨量については成人値から算出し、乳児の目安量は日本人の母乳中のヨウ素濃度から計算している。耐受上限量は日本人を対象にした研究を参考にし、成人については症例報告と疫学的調査報告、乳児、妊婦・授乳婦については症例報告を用いている。「日本人の食事摂取基準 2010年版」ではヨウ素について表8のように推奨されている[173]。日本人のヨウ素の摂取源と摂取量は世界でも特異的であるので、ヨウ素の食事摂取基準を策定するために、日本人についてのヨウ素栄養の研究がおこなわれることが望まれる。

12.2.2. 日本以外の国のヨウ素摂取基準

欧米でのヨウ素摂取基準はWHO/UNICEF/ICCIDDと米国医学研究所(US Institute of Medicine)から推奨量が発表されている[61]。欧米日の3つの基準は年齢区分や基準値がやや異なっている(表7、9)。

12.3. 栄養調査による国民のヨウ素摂取量

米国では一般人口を代表する標本を抽出する方法により国民全体のヨウ素栄養状態を1971年よりCDC(Centers for Disease Control and Prevention)のNational Center for Health StatisticsがNHANES(National Health and Nutrition Examination Survey)によって定期的に尿中ヨウ素濃度を測定して調査している[174-175]。日本では栄養素の摂取状況についての全国的な疫学調査は厚生労働省が行っている国民・健康栄養調査であるが、ヨウ素は調査項目に含まれていない。国民・健康栄養調査は1948年(昭和23年)から全国調査が始まり、1995年(平成7年)からは比例案分法による食物摂取状況調査となり、従来の世帯単位から個人単位での摂取量を求めるようになってきている。2003年(平成15年)からは健康増進法に規定された国民健康・栄養調査として、国民の健康の増進の総合的な推進を図るため、身体状況調査、栄養摂取状況調査、生活習慣調査の3つの項目が実施されている。現在、調査回数は年1回、調査日数は1日である。平成22年の調査では、調査対象は満1歳以上の8815名(3684世帯)であった。栄養摂取状況調査の方法は世帯毎に調査対象者が摂取した食品を秤量記録し(食事記録法)、各種食品群の1人1日あたりの平均摂取量(g)と栄養素等摂取量を男女別、年齢別、総数に分けて算出する[176]。ヨウ素については未だに栄養素摂取量の算出の対象となっていない。その理由は不明であるが、食品中のヨウ素含有量についてのデータが不十分なことが一つの要因ではないかと推測される。

表9. WHOと米国のヨウ素摂取量の推奨値

WHO/UNICEF/ICCIDD		US Institute of Medicine	
年齢	ヨウ素摂取量 (μ g/日)	年齢	ヨウ素摂取量 (μ g/日)
小児 0-5 (歳)	90 (50-60)	小児 0-12 (月)	110-130 (—)
小児 6-12 (歳)	120 (75-130)	小児 1-8 (歳)	90 (50-90)
小児 \geq 12 (歳) + 成人	150 (130)	小児 9-13 (歳)	120 (110-130)
		小児 \geq 14 (歳) + 成人	150 (130)
妊娠	250 (240)	妊娠	220 (240)
授乳	250 (270)	授乳	290 (270)

() 内は日本の値、Zimmerman[61]による

12.4. 疫学的な食事調査法

栄養疫学調査で用いられる食事調査法には食事記録法 (food record method) - 摂取した食物の重量を測定する秤量法と目安量を記録する目安量法がある -、24時間思い出し法 (24-hour dietary recall)、陰膳法 (duplicate meal)、食物摂取頻度調査法 (food frequency method)、生体指標 (biomarkers) すなわち生化学的指標などがあり、それぞれ特徴がある [177-178]。生体指標は対象者の記憶、食品成分表の精度に依存しないのが利点である。ヨウ素については人体に摂取されるヨウ素の大部分は食品に含まれるものであり、また健康人においては食物から摂取されたヨウ素の90%以上は尿中に排泄されとされている。したがって尿中ヨウ素はヨウ素摂取量を反映する優れた生体指標であり、疫学的調査方法によってある地域集団の尿中ヨウ素濃度を測定してヨウ素摂取状況を推測し、比較することが可能である。

12.4.1. 食物摂取頻度調査法

食物摂取頻度調査法 (以下 FFQ 法とする) の基本的な原理は、特定の数日間の摂取量の評価ではなく、1週間、1か月、1年など長期間の平均的摂取量の評価に依存している。すなわち長期間の平均的摂取量を個人レベルで評価できる。方法は数十から百数十項目の食物の習慣的な摂取頻度を質問票 (food frequency questionnaire, FFQ) によって調べ、食品群や栄養素の1日平均摂取量を計算する方法である。質問票の構成は食物リスト、1回あたりに摂取する食品の大きさ (ポーションサイズ、Portion Size)、摂取頻度に関する質問の3つの要素からなる。利点は簡便に調査がおこなえ、個人の習慣的な摂取量を把握するのに適しているが、問題点は対象者の過去の記憶や食品成分表の精度に依存することである。また精度を評価するためには質問票の再現性と妥当性を検討する必要がある。FFQ法を個人の栄養指導や健康教育に応用するには精度が相当高いものでなければならない。一般には対象集団を摂取量に基づいてグループ分けし、調査を繰り返しおこなう前向きコホート研究などの疫学調査に利用する [177-178]。FFQ法は鉄、カルシウム、セレン、亜鉛、ヨウ素などの微量元素の摂取量の調査にも用いられる食事調査法であり、他の食事調査法との比較、妥当性が検証されている [179]。FFQ法によって集団のヨウ素摂取量を評価する方法は未だ一般的ではないが欧米、韓国などから報告されている [105, 137, 140-141, 180-184]。

12.4.2. 食事摂取量の変動について

食事調査をおこなう場合、またその結果を解釈するにあたって重要なことは変動要因である。普通に生活している人々の食事摂取量の特徴は、基本的には一定のパターンをとりながらも日間変動 (毎日の摂取量の変化) していることである。日間変動は栄養素によって、その値の大小が認められるものの、一貫して大きい。食事摂取量の変動要因には同一個人の日間変動、季節変動、地域差、平日と週末の差などがある。栄養摂取量の個人内変動と個人間変動との比は総エネルギー摂取量についてはほぼ1であるが、多くの微量栄養素の個人内変動は1を超えてさらに大きくなる。ヨウ素のような微量栄養素はある特定の食品に集中して多量に含まれている傾向があるので、その日の食品選択に依存して、その摂取量が非常に低くなったり高くなったりする。すなわち日間変動が主要栄養素より大きいことが知られている [177]。

13. 日本人のヨウ素栄養状態

従来から日本は日常の食物中の海藻類に含まれるヨウ素により甲状腺腫の存在しない国 "non-goitrous" とみなされてきた。マクレンドンは日本にも甲状腺腫の見られる地域があること (図11)、しかし、この地域の山岳地帯において自分で調査をしたところ甲状腺腫は2万人に4人と少なかったと述べている [32]。北海道海岸地方には古くから甲状腺腫が多いと言われており、1899年には最初の報告がなされている [185]。いわゆる地方性甲状腺腫は山岳地帯、過去の氷河地域に多発し、ヨウ素欠乏が主な原因であるが、北海道の海岸性甲状腺腫 (coast goitre) の主な原因はヨウ素摂取過剰であり、"endemic coast goiter" と考えられている [186-188]。北海道以外の地域においては1929-1952年までの報告からは東北地方、群馬県、静岡県、長野県、愛知県、福井県、岡山県、鳥取県で地方性甲状腺腫が存在すると推測された [189]。現在、北海道も含め、地方性の甲状腺腫はほとんど見られなくなったが、いつの時期からか、またヨウ素摂取量の変化によるのか、甲状腺腫誘発物質 (goitrogen) が関連していたのかについての研究報告はない。

13.1. 学童の尿中ヨウ素濃度から推測する日本人のヨウ素摂取量とヨウ素栄養状態

日本人のヨウ素摂取量についての全国的な調査は現在に至るまでおこなわれていないが、2002年に著者らは甲状腺容積の国際基準を作成する WHO/ICCIDD のプロジェクトに協力し、共同で超音波断層装置によ

図 11 1930 年代の日本で甲状腺腫の認められる地域



McClendon[32] による

る甲状腺容積と尿中ヨウ素濃度の調査を東京（654名）と北海道の旭川（310名）、中標津（280名）においておこなった〔190-192〕。学童の随時尿中のヨウ素の中間値は東京 281.6 $\mu\text{g/L}$ 、旭川 288 $\mu\text{g/L}$ でほとんど同じ値であり、WHOのヨウ素欠乏症の診断基準（表4）ではヨウ素摂取量は"more than adequate"、ヨウ素栄養状態は"optimal, but may pose a slight risk of more than adequate intake in the overall population"と評価される。このことは日本人がヨウ素過剰摂取による甲状腺機能障害の危険があることを意味するものではなく、後述する成人、妊産婦のヨウ素摂取状況は世界と比較してもさほど過剰とは考えられない。しかし北海道の中標津では尿中ヨウ素濃度の中間値は728 $\mu\text{g/L}$ と東京、旭川の学童より非常に高く、甲状腺容積も大きかった〔191〕。また2000年の長崎（7-14歳、250名）での調査では尿中ヨウ素濃度の中間値は362.9 $\mu\text{g/L}$ であり〔193〕、国内にヨウ素摂取量の過剰な地域が存在することが示唆された。

13.2. 成人の尿中ヨウ素濃度についての報告

1980年代までの文献的考察によれば、尿中ヨウ素濃度値についての報告からヨウ素摂取量は1日平均1-4mgと推定されている〔194〕。1990年代の大規模な疫学的調査では、今野らは北海道の札幌市（4110名）と5つの沿岸部（1072名）において健康成人を対象にヨウ素摂取量と甲状腺機能異常

の頻度との関係を検討した。両地域の尿中ヨウ素濃度の平均値には差がないが（24.9 vs. 26.9 $\mu\text{mol/L}$ ）、沿岸部の方が上限値を越える尿中ヨウ素濃度を示す例の頻度が高かった。また上限値を越える尿中ヨウ素濃度を示す例の頻度と甲状腺自己抗体陰性の甲状腺機能低下症の頻度との間に相関を認めた〔195〕。また同じ研究者は札幌市で甲状腺自己抗体陰性の3,752名の健康人において血清TSHと尿中ヨウ素濃度を測定した。尿中ヨウ素濃度の平均値は27.1 $\mu\text{mol/L}$ （3.4mg/L）で、カットオフ値を70 $\mu\text{mol/L}$ として対象例を2群に分けて血清TSH値を比較したところ、尿中ヨウ素濃度の高い群の血清TSH濃度は低い群よりも高かった（1.45 vs. 1.14 mU/L）〔196〕。Nagataらは少数例ではあるが、沖縄（150例）、山形（20例）、神戸（54例）、長野（80例）において早朝尿中のヨウ素濃度を測定し、平均値はそれぞれ1,480、1,620、1,200、810 $\mu\text{g/L}$ であり、地域差があることを認めた〔197〕。1990年代の成人についての報告は近年の報告と比較して尿中ヨウ素濃度が数倍高く、その理由は不明である。実際に食事から大量のヨウ素を摂取していた可能性もあるが、調査時あるいはヨウ素濃度測定時の要因も関与しているものと推定される。例えば尿検体採取時のヨウ素汚染の可能性、ヨウ素測定法の違い（1990年代の研究は選択電極法を用いていることが多い）などである。

近年の報告では馬場らは定期健康診断時に神戸大

表 1 0. 日本人各年齢層の随時尿中ヨウ素濃度 (2002-12年)

対象群	症例数	平均年齢 (歳、日*)	平均 妊娠週数	平均 産後期間	尿中ヨウ素濃度 ($\mu\text{g/L}$)		調査年	調査地域
					中間値	25-75パーセントイル		
新生児 (早期)	146	0*	-	-	109	62-178	2010-11	横浜市
	139	4*	-	-	225	127-432		
新生児 (後期)	103	29*	-	-	256	121-495		
学童	654	9.6	-	-	282	174-555	2002	東京都
中学生	117	13.3	-	-	230	132-365	2012	横浜市
成人	325	47.7	-	-	213	126-425	2010	横浜市
妊婦	683	30.9	21.2	-	219	124-436	2005-7	千葉県 船橋市
褥婦	532	30.9	-	34日	135	78-262		
非妊婦人	31	45.7	-	-	165	90-351		
妊婦	149	30.9	32.5	-	164	91-300	2010-11	横浜市
	135		-	-12.7時間	159	70-274		
褥婦	139		-	43.6時間	256	53-735		
	140		-	29.8日	116	25-250		

表 1 1. 食事調査法による日本人各年齢層の1日ヨウ素摂取量 (1997-2012年)

調査方法	群	症例数	平均年齢 (歳)	平均 妊娠週数	平均 産後日数	ヨウ素摂取量 ($\mu\text{g/日}$)		調査年	調査地域
						中間値	25-75パーセントイル		
FFQ法	中学生	91	13.5	-	-	961.3	396-1682	2012	横浜市
	成人	332	47.8	-	-	1141	625-1827	2010	
	妊婦	695	30.9	20.4	-	1261*	773-2087*	2005-7	千葉県 船橋市
	褥婦	233	30.7	-	34.3	1528*	1010-2619*		
	非妊女性	31	45.7	-	-	1399*	979-2091*	2010-11	横浜市
	妊婦	151	32	30.7	-	727.7	401-1188		
褥婦	126	32.1	-	29	629.6	355-1108	2011		
秤量法	大学生	760	20	-	-	339.5	103-674	1997-2005	鎌倉市

*日本食品標準成分表2010によって食品ヨウ素含有量を再計算した値

学の18-22歳の学生3,350名(男性1,731名、女性1,624名)の随時尿中ヨウ素濃度を著者らと同じAPDM法で測定した。中間値は241.0 $\mu\text{g/L}$ であり、男性は262 μg 、女性は225 μg で差がなかった。また尿中ヨウ素濃度が100 $\mu\text{g/L}$ 未満は9%、1mg/L以上は12%であった[198]。著者らは2010年に横浜市で健康診断センターに訪れた成人男女325名(男女比1:0.7、平均年齢47.8歳)の随時尿中ヨウ素濃度を同じ方法で測定した。中間値は213.0 $\mu\text{g/L}$ (167.5 $\mu\text{g/gCr}$)で馬場らの報告よりやや低い値であった(表10)。中間値に男女差はなく、100 $\mu\text{g/L}$ 未満は14.8%、1mg/L以上は13.8%、また従来から報告されているように年齢とともに尿中ヨウ素排泄量が増加していくことが認められた[199]。

13.3. 妊産婦の尿中ヨウ素濃度についての報告

妊産婦についての尿中ヨウ素濃度の報告は近年まで日本ではほとんどなかった。Oritoらは2005-6

年に神戸で514例の妊婦(平均30.9歳)において妊娠初期(平均10.5週)に尿中ヨウ素濃度を測定し、中間値は328 $\mu\text{g/L}$ であった[200]。著者らは2005-7年に千葉県船橋市で934例の妊産婦(平均31歳)において、妊娠、産褥期まで経時的に尿中ヨウ素濃度を測定した。妊娠初期(平均9.3週)の尿中ヨウ素濃度の中間値は221 $\mu\text{g/L}$ で神戸の妊婦より明らかに低値であった。妊婦683例(妊娠週数は平均30.9週)の尿中ヨウ素濃度の平均値は219 $\mu\text{g/L}$ 、授乳婦532例(産後日数は平均34日)では135.0 $\mu\text{g/L}$ であった[201-202]。また2010-12年に横浜市で149名の妊婦を対象にした調査では、妊娠週数は平均32.5週の尿中ヨウ素濃度の平均値は164 $\mu\text{g/L}$ 、授乳婦140例(産後日数は平均30日)では116 $\mu\text{g/L}$ であった(表10)[203]。これらの結果からWHOの基準(表5)では千葉、横浜の妊婦、授乳婦ではヨウ素摂取量は適量であるが、神戸の妊婦は適量以上であると判定される。

13.4. 尿中ヨウ素濃度以外の方法による日本人のヨウ素摂取量

生体指標以外の食事調査法によるヨウ素摂取量の報告はほとんどなく、著者らのFFQ法〔202-204〕と塚田らによる秤量調査法のみである〔205〕。著者らはヨウ素に特化したFFQを開発し、再現性と妥当性を検証して実際に応用した。食品リストにはヨウ素含有量について文献的データのある食物のうち、1食分に含まれるヨウ素量が比較的多く、入手が容易で一般的に広く摂取されている食品を選択した。海藻類を原料とする加工食品が14種類、だし・調味料などが8種類、魚介類が5種類、その他の食品が5種類である。2005年より千葉県船橋市、神奈川県横浜市において、成人、妊産婦、小児（中学生）を対象にFFQ法と尿中ヨウ素濃度測定によりヨウ素摂取量を調査した（表11）。「日本食品標準成分表2010」が公表された2010年以前の調査結果はこの表に記載されたヨウ素含有量を用いて再計算した。1日ヨウ素摂取量の中間値は成人では1.1mg、非妊婦人は1.4mg、中学生は0.96mgであった。妊婦、褥婦ではヨウ素摂取量は地域差が認められ、千葉県ではそれぞれ1.26mgと1.53mgに対して神奈川県では0.73mgと0.63mgで千葉県より低かった。またヨウ素摂取源は海藻類80.6%、魚介類5.9%、加工食品類13.5%であった〔204〕。

塚田らは1997-2005年に大学3年生（21歳）760名（男女比1:7）において2日間の秤量記録法によりヨウ素摂取量を測定した。ヨウ素摂取源は87.8%が藻類からで、1日ヨウ素摂取量の平均値は638 μ g、中間値は339 μ gであった。日本人の食事摂取基準2010によるヨウ素の推奨量（130 μ g）未滿は30.8%、耐容上限量（2.2mg）以上のものは5.3%であった〔205〕。秤量記録法は栄養調査のgolden standardとされているが、調査日前短期間のヨウ素摂取量を評価するものであり、一方FFQ法は長期間の平均摂取量を反映するので、両者の数値は必ずしも一致しない。またいずれの方法も食品のヨウ素含有量の精度に大きく依存する。

13.5. 尿中ヨウ素濃度から推測したヨウ素摂取量とFFQ法によるヨウ素摂取量

食物から摂取したヨウ素の90%が尿中に排泄されると仮定して単純に計算すると、特異なヨウ素代謝を示す妊産婦以外の18歳以上の成人では1日ヨウ素摂取量は約230-270 μ gと推測される。しかしFFQ法による1日ヨウ素摂取量は中間値が1141 μ gであり、両者に大きな乖離が認められた。

この理由は明らかではないが、いくつかの要因が考えられる。一般にFFQ法によるヨウ素摂取量は随時尿中ヨウ素濃度から推測した尿中排泄量より高い傾向があること〔137, 183〕、FFQ法はヨウ素の平均的摂取量を表すが、尿中ヨウ素濃度は直近の食事内容を反映すること、微量栄養素に特有な食事摂取量の変動要因、尿中ヨウ素濃度の個人間変動、さらに食品のヨウ素含有量の精度の問題などが考えられる。現在、変動要因の研究、食品ヨウ素含有量の測定、調理による食品ヨウ素含有量の変化の研究などをおこない、FFQの内容の検討および改訂を予定している。

13.6. 尿中ヨウ素濃度と実際のヨウ素摂取量との関連

理論的には1日のヨウ素摂取量は尿中ヨウ素濃度から次の仮定のもとに以下の式で推測できる。1) 7-15歳の24時間尿量の中間値はおおよそ0.9mL/hr/kg〔206〕、2) 成人の24時間尿量はおおよそ1.5L〔207〕、3) ヨウ素の平均生体利用率（Bioavailability）は92%〔51〕とすると、1日ヨウ素摂取量 = 尿中ヨウ素濃度（ μ g/L） \div 0.92 \times (0.0009L/h/kg \times 24h/d) \times 体重（kg）で表され、簡易式としては1日ヨウ素摂取量 = 尿中ヨウ素濃度（ μ g/L） \times 0.0235 \times 体重（kg）を用いることもできるとされる。〔172〕しかし、この計算式が日本人にもあてはまるかどうかの検証はされていない。

13.7. 栄養調査法以外の方法による日本人のヨウ素摂取量

ヨウ素を多く含んだ食品の消費量からヨウ素摂取量を推測する試みもある。日本人の食品からのヨウ素摂取源はほとんどが海藻類であるので、Nagatakiは2006年の総務省家計調査と日本昆布協会によるこんぶ消費量の両者から日本人の海藻からのヨウ素摂取量を1日平均1.2mgと推定している〔208〕。総務省は都道府県庁所在地および、それ以外の政令指定都市に居住する全国約9000世帯を対象に毎月、家計調査をおこなっている。そこで平成22-24年の家計調査から試算をおこなった。「こんぶ」、「こんぶつくだ煮」、「わかめ」の1世帯あたりの年間購入量の平均値はそれぞれ358g、646g、913gである。平成22年の一世帯当りの平均人員は2.46であるので、1日1人あたりの購入量に換算すると、それぞれ0.40g、0.72g、1.02gであり、合算すると2.14gとなる〔209〕。「日本食品標準成分表2010」にあるヨウ素含有量を用いると（わかめは乾燥わかめ2点の平均とする）、「こんぶ」、「こんぶつくだ煮」、「わかめ」からの1日ヨウ素摂取量はそれぞれ、906.7 μ g、79.2 μ g、530.4 μ g、合計約1.5mgと計算され、Nagatakiの推測値よりはやや高い値となった。

厚生労働省の国民・健康栄養調査では過去9年間の海藻類の摂取量（1日1人あたりの平均値）は、14.3か

ら 10.0g (平均 11.8g) で、やや減少傾向にある [176]。「日本食品標準成分表 2010」には 18 種類の藻類についてヨウ素含有量が記載されているが、値の範囲は trace から 2.4mg/g に及び、中間値は 17.5 μ g/g である。この中間値を用いると藻類からのヨウ素摂取量は 1 日 206.5 μ g と計算され、総務省家計調査からの値と大きくかけ離れている。このように藻類消費量からのヨウ素摂取量の試算方法は誤差が大きく、また調理によるヨウ素の喪失分を考慮すると、これらの値はおおまかな目安と見なすべきであろう。

最近、Zava らは日本人のヨウ素摂取量について 1965 年以後の報告をもとに食事調査、尿中ヨウ素濃度測定、海藻類のヨウ素含有量、海藻類の消費量から、文献的考察をおこない、ヨウ素摂取量を 1 日平均 1-3mg と推定している [210]。

13.8. ヨウ素摂取量の地域差

ヨウ素摂取量は一つの国の中でも地域差が見られることは稀ではないが、日本ではヨウ素含有量の最も多いこんぶの関与が推測される。こんぶは縄文時代から塩分補給源として重宝されていた。日本の昆布の約 95% は北海道全域で、そのほかは東北の三陸海岸沿いで採れる。7~8 世紀頃から、こんぶが北海道から日本列島の南へ「こんぶの道」(Konbu Road) という航路によって琉球まで広がっていった歴史的経過とその地域の食文化によって地域差が生じたものと考えられる [Nagataki 2008]。西廻り航路の発展とともに、コンブは次第に全国に広まり、各地でさまざまな形に利用されるようになる。それぞれの地域の食べ方は、その地域の最初のコンブの種類と食べ方を踏襲し、今も基本的にはその伝統が続いている [211]

13.9. 日本にヨウ素欠乏症は存在し得るのか

著者の知る限り、日本では集団としてのヨウ素欠乏症の報告はない。しかし、長期に完全経腸栄養法 (total enteral nutrition, TEN) をおこなった場合、特に重症心身障害者 (児) において、甲状腺機能低下症がおこることが報告されている [212-214]。市販経腸栄養剤のみを使用している重度の障害児 17 名のうち 2 名 (4 歳と 9 歳) に甲状腺機能低下を認め、推定ヨウ素摂取量は 1 日 18-27 μ g と著しく低かった [212]。また 4 歳の脳性麻痺の女兒に経腸栄養開始後約 9 ヶ月で甲状腺腫を認めた。TSH 高値、FT₄ 値の低下と尿中ヨウ素濃度が 28 μ g/L であり、甲状腺ホルモン補充と育児用粉乳を使用して治癒した [213]。3 年間以上 (3-16 年) TEN をおこなった重度の運動知的障害の 7 例 (2-41

歳) において甲状腺機能低下症を認めた。ヨウ素摂取量は 1 日 20 μ g 以下と計算され、尿中ヨウ素濃度は 25-58 μ g/L 以下であり、治療として 1 日 1-2g のこんぶ粉末 (200-400 μ g のヨウ素を含む) を投与し、数ヶ月後に血清 TSH、FT₄、尿中ヨウ素濃度値は改善した [214]。

経腸栄養療法に使用される経腸栄養剤は医薬品扱い (経腸栄養剤) と食品扱い (濃厚流動食) されるものの 2 種類がある。現在、医薬品経腸栄養剤は 8 種類、11 点が販売されているが、ヨウ素が添加されているのはエレンタール (ヨウ化カリウム: 24.5 μ g/100g)、エレンタール P 乳幼児用 (ヨウ化カリウム: 41 μ g/100g)、ヘパン ED (ヨウ化カリウム: 33 μ g/80g)、アミノレパン EN (ヨウ化カリウム: 12.5 μ g/50g) の 4 点である。食品は 100 種類以上販売されており、無差別に主要な 5 社 33 製品のヨウ素含有量を調べると、ヨウ素を含まないのは 5 点、ヨウ素を含むのは 28 点で、その含有量は 10-56 μ g/100g (ml) と様々であった。TEN を長期におこなう場合は使用する経腸栄養剤によってはヨウ素不足となる可能性がある。

長期間の極度の偏食によってヨウ素欠乏による甲状腺機能低下症をきたした 11 歳の自閉症スペクトラム児が報告されている [215]。この症例は 2 歳ころから白米とイオン飲料のみ摂取しており、8 歳頃から成長率の低下があったが甲状腺機能は正常で、11 歳時に倦怠感を主訴として精査し、ヨウ素摂取率の上昇、24 時間尿中ヨウ素値の低下 (21 μ g 以下) を示す甲状腺機能低下症を認めた。ヨウ素の補充とその後の昆布茶の摂取により、甲状腺機能は正常化し、成長率も改善した。

日本人のヨウ素の主要な摂取源は 8 割以上が藻類であり [204-205]、大学生 760 名を対象にした塚田らの調査では藻類を摂取していない 190 名 (全体の 25%) の 1 日ヨウ素摂取量の平均値は 72.7 μ g、中間値は 68.1 μ g で、うち 183 名 (96.3%) は日本人のヨウ素摂取の推奨量 (130 μ g) 未満であった [205]。藻類を長期にわたり日常的に摂取しない場合はヨウ素欠乏が起こりえると考えられる。またヨウ素欠乏の可能性のある対象 (群) には上記のような病態の他に、菜食主義者、完全人工栄養児、低出生体重児 (未熟児) などが含まれる。

13.10. 日本人のヨウ素代謝は特異的なのか

日本人のヨウ素摂取量は韓国など一部の国を除いて、他の国での平均的摂取量よりは多いことは確実である。しかし多量のヨウ素負荷に対して特異的な適応機構が存在するのかわ不明であり、他の人種との比較をおこなった研究は存在しない。

さまざまな量のヨウ素を経口的に健常成人に投与して甲状腺機能の変化を観察する研究は多数報告されている。日本人についての主なものは古くは1958年の飯野ら、1968年Nagatakiら、1976年Ikedaら、1993年Nambaら、2003年Takamuraら、2008年Miyaiらによる研究である〔216-221〕。このうち3編〔216,220,221〕はこんぶを投与している。これらの研究結果からは日本人に特異的なヨウ素に対する甲状腺機能の変化があるかどうかについての判断は困難である。

おわりに

ヨウ素の生物学的作用は十分に解明されておらず、甲状腺以外の他の臓器、組織での作用、腫瘍（乳がん、前立腺がん、甲状腺がんなど）との関連など解明すべき問題が多い。医学においてヨウ素はそのフォーカスが欠乏と過剰の間を揺れ動いており、ヨウ素の持つ生物学的な作用を包括的に見直す必要がある。最近、ヨウ素の抗腫瘍作用を利用するため、少なくとも1日3mgのヨウ素を摂取すべきであると主張するものもいる〔21〕。

日本は甲状腺については橋本病（Hashimoto's thyroiditis）の発見者である橋本策博士の1912年の先験的な業績〔222〕に代表されるような多くの研究成果を公表し、世界の甲状腺学に多大な貢献をおこなってきた。しかし甲状腺と密接な関係を持つヨウ素についての医学的研究（特に疫学、栄養・代謝学の領域）の報告は少ない。ヨウ素欠乏症の存在しない世界でも稀な国であることからヨウ素についての研究の優先性、必要性が少なかったためとも考えられる。そのため日本人のヨウ素摂取量のような基礎的資料も存在しない。ヨウ素については生物学的、医学的にも未知の点が多く、ヨウ素充足国である日本の研究成果は世界に貢献する貴重なものであり、今後ヨウ素についての医学的研究が進展することを望むものである。

本稿の一部は第24回日本微量元素学会教育講演（平成25年6月、大阪市）において発表した。発表の機会を与えて下さった関西大学化学生命工学部部長、吉田宗弘教授に深謝いたします。ヨウ素の生成、循環、生産については学習院大学理学部化学科教授、村松康行先生から貴重なご教示を頂き、感謝いたします。

本総説に引用した著者の研究は入江實東邦大学名誉教授、紫芝良昌虎の門病院分院前院長、元日立化成工業大橋俊則氏ほかの多くの方々との協力と公益財団法人成長科学協会の助成を得ておこなわ

れたもので、ここに謝意を表します。

文献

- [1] WHO: Iodine and inorganic iodides: Human health aspects. Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 72, WHO Press, World Health Organization, Geneva, 2009. <http://www.who.int/entity/ipcs/publications/cicad/cicad72.pdf>
国立医薬品食品衛生研究所安全情報部国際化学物質簡潔評価文書 72. ヨウ素および無機ヨウ化物（日本語訳）<http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/cicad.html>, 2013年9月にアクセス
- [2] Preedy VR, Burrow GN, Watson RR (eds): Comprehensive handbook of iodine: Nutritional, biochemical, pathological and therapeutic aspects. Academic Press, Burlington, USA 2009.
- [3] 横山正孝（監修）：ヨウ素の化学と最新応用技術 シーエムシー出版、東京、2011.
- [4] Braverman LE, Cooper D: Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and clinical text, 10th Edition Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- [5] Courtois, B: Découverte d'une substance nouvelle dans le Vareck. Ann. chim. (Paris, 1789) Ann. Chim 88:304-310, 1813.
- [6] Merke F: Geschichte und Ikonographie des endemischen Kropfes und Kretinismus. Hans Huber, Bern/Stuttgart, 1971.
- [7] Zimmermann MB: Research on iodine deficiency and goiter in the 19th and early 20th centuries. J Nutr 138: 2060-2063, 2008.
- [8] Muramatsu Y, Wedepohl KH: The distribution of iodine in the earth's crust. Chem Geol 147: 201-216, 1998.
- [9] Muramatsu Y, Udo Fehn U, Yoshida S: Recycling of iodine in fore-arc areas: Evidence from the iodine brines in Chiba, Japan. Earth Planet Sci Lett 192: 583-593, 2001.
- [10] 村松康行、遠山知亜紀：放射性ヨウ素と地球・環境化学、横山正孝監修：ヨウ素の化学と最新応用技術、シーエムシー出版、東京、2011、1-9.
- [11] 天知誠吾：ヨウ素と微生物 - 揮発、蓄積、還元、酸化、吸着、脱ヨード反応、横山正孝監修：ヨウ素の化学と最新応用技術、シーエムシー出版、東京、2011、67-75
- [12] 海宝龍夫：ヨウ素利用の新たな展開。化学 66：21-25, 2011.
- [13] Kaiho T: Industrial production and applications of iodine. IDD Newsletter February, 2008.
- [14] Reich M: Sources and sinks of iodine in the Atacama

- desert of northern Chile: Geochemical and climatic implications. 生物と環境におけるヨウ素 2011-ヨウ素発見 200 年記念サテライトシンポジウム要旨集, 2011, 6.
- [15] Küpper FC, Schweigert N, Ar Gall E, Legendre J-M, Vilter H, Kloareg B: Iodine uptake in Laminariales involves extracellular, haloperoxidase-mediated oxidation of iodide. *Planta* 207:163-171, 1998.
- [16] Chino Y, Saito M, Yamasu K, Suyemitsu T, Ishihara K: Formation of the adult rudiment of sea urchins is influenced by thyroid hormones. *Dev Biol* 161:1-11, 1994.
- [17] Solbakken JS, Berntessen MHG, Norberg B, Pittman K, Hamre K: Different iodine and thyroid hormone levels between Atlantic halibut larvae fed wild zooplankton or *Artemia* from first exogenous feeding until post metamorphosis. *J Fish Biol* 61:1345-1362, 2002.
- [18] 岩本浩二、白岩善博：ヨウ素と藻類. 横山正孝監修：ヨウ素の化学と最新応用技術、シーエムシー出版、東京、2011、76-83
- [19] Amachi S, Kimura K, Muramatsu, Y, Shinoyama H, Fujii T: Hydrogen peroxide-dependent uptake of iodine by acterium strain C-21. *Appl. Environ. Microbiol.* 73: 7536-7541, 2007.
- [20] Miller A, Heyland A: Iodine accumulation in sea urchin larvae is dependent on peroxide. *J Exp Biol* 216: 915-926, 2013.
- [21] Aceves C, Anguiano B, Delgado G: The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid* 23:938-946, 2013.
- [22] Sugimoto K: Iodine in gorgonian corals. *J. Biol. Chem.* 76:723-728, 1928.
- [23] Dembitsky VM: Biogenic Iodine and Iodine-Containing Metabolites. *Nat Prod Commun* 1: 139-175, 2006
- [24] Suzuki S, Kondo Y: Thyroidal morphogenesis and biosynthesis of thyroglobulin before and after metamorphosis in the lamprey, *Lampetra reissneri*. *Gen Comp Endocrinol* 21:451-460, 1973.
- [25] 近藤陽一：生物によるヨウ素利用の進化－甲状腺の誕生に至るヨウ素利用の変遷－. *SIS Letters* No.13:2-11, 2012
- [26] Vescia FG, Basso L: Goiters in the Renaissance. *Vesalius* 3:23-32. 1997.
- [27] Ferriss JB: The many reasons why goiter is seen in old paintings. *Thyroid* 18:387-393, 2008
- [28] Langer P: History of goiter. Endemic goiter. WHO monograph series No.44, WHO, Geneva, 1960, 9-25
- [29] Bruyn GW, Poser CM: Endemic cretinism, The history of tropical neurology: Nutritional disorders. Science History Publications, USA 2003, 29-73.
- [30] Boussingault JB: Recherches sur la cause qui produit le goître dans les Cordilleres de la Nouvelle-Grenade. *Ann Chim Phys* 48:41-69, 1833.
- [31] Chatin A. Recherches sur l'iode des eaux douces; de la présence de ce corps dans les plantes et les animaux terrestres. *C R Acad Sci Paris.* 31: 280-3, 1851.
- [32] McClendon JF: Iodine and the incidence of goiter. Univ. of Minnesota Press, MN, 1939.
- [33] McClendon JF: Iodine and goiter with especial reference to the far east. *J. Biol. Chem.* 102:91-99, 1933.
- [34] Marine D, Kimball OP: The prevention of simple goiter in man. *J Lab Clin Med* 3:40-8, 1917.
- [35] Kimball OP, Rogoff JM, Marine D: The prevention of simple goiter on man: third paper. *JAMA* 73(25): 1873-1874, 1919.
- [36] Marine D, Kimball OP: The prevention of simple goiter in man: fourth paper. *Arch Intern Med* 25:661-72, 1920.
- [37] Bürgi H, Supersaxo Z, Selz B: Iodine deficiency diseases in Switzerland one hundred years after Theodor Kocher's survey: A historical review with some new goitre prevalence data. *Acta Endocrinol* 123: 577-590, 1990.
- [38] Coindet JF. Découverte d'un nouveau remède contre le goître. *Ann Chim Phys* 15 (Ser. 2):49-59, 1820.
- [39] Coindet JF: Nouvelles recherches sur les effets de l'iode et sur les précautions à suivre dans le traitement du goître par ce nouveau remède. *Ann Chim Phys* 16 (Ser. 2): 345-56, 1821.
- [40] Sawin CT, Becker DV: Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: The early history. *Thyroid* 7:163-176, 1997.
- [41] Baumann E: Ueber das normale Vorkommen von Jod im Thierkörper. (I. Mittheilung). *Zeitschrift für Physiologische Chemie (Biol Chem)* 21: 319-330, 1895-96.
- [42] Marine D: Quantitative studies on the in vivo absorption of iodine by dogs' thyroid glands. *J Biol Chem* 22:547, 1915.
- [43] Kendall EC: The isolation in crystalline form of the compound containing iodine, which occurs in the thyroid. Its chemical nature and physiologic activity. *JAMA* 64:2042-2043, 1915.

- [44] Harington CR: Chemistry of thyroxine. I. Isolation of thyroxine from the thyroid gland. *Biochem J* 20:293-299, 1926.
- [45] Harington CR: Chemistry of thyroxine. II. Constitution and synthesis of desiodo-thyroxine. *Biochem J* 20:300-313, 1926.
- [46] Harington CR, Barger G: Chemistry of thyroxine. III. Constitution and synthesis of thyroxine. *Biochem J* 21:169-183, 1927.
- [47] Gross J, Pitt-Rivers R: The identification of 3:5:3'-L-triiodothyronine in human plasma. *Lancet* 259:439-441, 1952.
- [48] Gross J, Pitt-Rivers R: 3:5:3'-triiodothyronine. I. Isolation from thyroid gland and synthesis. *Biochem J* 53:645-652, 1953.
- [49] Parr RM: Trace elements in human milk. *IAEA Bulletin* 25(2): 7-15, 1983
- [50] Hays MT: Estimation of total body iodine content in normal young men. *Thyroid* 11: 671-675, 2001.
- [51] Fisher DA, Oddie TH: Thyroid iodine content and turnover in euthyroid subjects: Validity of estimation of thyroid iodine accumulation from short-term clearance studies *J Clin Endocrinol Metab* 29: 721-727, 1969
- [52] Vought RL, London WT: Iodine intake, excretion and thyroidal accumulation in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 27:913-919, 1967.
- [53] Dworkin HJ, Jacques JA, Beierwaltes WH: Relationship of iodine ingestion to iodine excretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 26:1329-1342, 1966.
- [54] Glinoe D: The regulation of thyroid function during normal pregnancy: Importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18: 133-152, 2004.
- [55] Glinoe D: The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 18: 404-433, 1997.
- [56] Glinoe D: The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr* 10(12A): 1542-1546, 2007.
- [57] Delange F: Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutr*: 10: 1571-1580, 2007.
- [58] Leung AM, Pearce EN, Braverman LE: Iodine nutrition in pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 40: 765-777, 2011.
- [59] Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC: Thyroid Iodine Transport. *Thyroid* 10:321-330, 2000.
- [60] Dunn JT, Dunn AD: Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid* 11:407-414, 2001.
- [61] Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS: Iodine-deficiency disorders. *Lancet*, 372:1251-1262, 2008
- [62] La Perle KMD, Kim DC, Hall NC, Bobbey A, Shen DH, Nagy RS, Wakely PE, Lehman A, Jarjoura D, Jhiang SM: Modulation of sodium/iodide symporter expression in the salivary gland. *Thyroid* 23:1029-1036, 2013.
- [63] Nicola JP, Reyna-Neyra A, Carrasco N, Masini-Repiso AM: Dietary iodide controls its own absorption through post-transcriptional regulation of the intestinal Na⁺/I⁻ symporter. *J Physiol* 590:6013-6026, 2012
- [64] Eng PH, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N, Chin WW, Braverman LE: Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 140: 3404-3410, 1999.
- [65] Ohashi T, Yamaki M, Pandav CS, Karmarkar MG, Irie M: Simple microplate method for determination of urinary iodine. *Clin Chem* 46: 529-536, 2000.
- [66] 大橋俊則: 生体試料中のヨウ素測定. *ホと臨* 55:577-586, 2007.
- [67] Delange F, De Benoist B, Burgi H, the ICCIDD working group: Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. *Bulletin of the World Health Organization* 80:633-636, 2002.
- [68] Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Andersen S, Rasmussen LB, Ovesen L, Jørgensen T: Estimation of iodine intake from various urinary iodine measurements in population studies. *Thyroid* 19: 1281-1286, 2009.
- [69] Laurberg P, Andersen S, Bjarnadóttir RI, Carlé A, Hreidarsson AB, Knudsen N, Ovesen L, Pedersen IB, Rasmussen LB: Evaluating iodine deficiency in pregnant women and young infants-complex physiology with a risk of misinterpretation. *Public Health Nutr* 10: 1547-1552, 2007.
- [70] Johner SA, Shi L, Remer T: Higher urine volume results in additional renal iodine loss. *Thyroid* 20:1391-1397, 2010.
- [71] Andersen S, Jesper Karmisholt J, Klaus M. Pedersen KM, Laurberg P: Reliability of studies of iodine intake and recommendations for number of samples in groups and in individuals. *Br J Nutr* 99: 813-818, 2008.
- [72] König F, Andersson M, Hotz K, Aeberli I, Zimmermann MB: Ten repeat collections for urinary iodine from spot

- samples or 24-hour samples are needed to reliably estimate individual iodine status in women. *J. Nutr.* 141: 2049-2054, 2011.
- [73] Semba RD, Delange F: Iodine in human milk: Perspectives for infant health. *Nutr Rev* 59: 269–278, 2001.
- [74] Azizi F, Smyth P: Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70: 803–809, 2009.
- [75] Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM, Fuglsang E: Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 181–187, 2004.
- [76] Pearce EN, Leung AM, Blount BC, Bazrafshan HR, He X, Pino S, Valentin-Blasini L, Braverman LE: Breast milk iodine and perchlorate concentrations in lactating Boston-area women. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1673–1677, 2007.
- [77] Dorea JG: Iodine nutrition and breast feeding. *J Trace Elem Med Biol* 16:207-220, 2002.
- [78] Kirk AB, Dyke JV, Martin CF, Purnendu K. Dasgupta PK: Temporal patterns in perchlorate, thiocyanate, and iodide excretion in human milk. *Environ Health Perspect* 115:182-186, 2007.
- [79] Leung AM, Pearce EN, Hamilton T, He X, Pino S, Merewood A, Braverman LE: Colostrum iodine and perchlorate concentrations in Boston-area women: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70:326-330, 2009
- [80] Mulrine HM, Skeaff SA, Ferguson EL, Gray AR, Valeix P: Breast-milk iodine concentration declines over the first 6 mo postpartum in iodine-deficient women. *Am J Clin Nutr* 92:849–56, 2010.
- [81] Leung AM, Braverman LE, He X, Heeren T, Pearce EN: Breastmilk iodine concentrations following acute dietary iodine intake. *Thyroid* 22:1176-1180, 2012.
- [82] 山本良郎、米久保明德、飯田耕司、高橋断、土屋文安 日本人の母乳組成に関する研究 (第1報) 一般組成ならびにミネラル組成について。小児保健研究 40:468-475,1981.
- [83] Muramatsu Y, Sumiya M, Ohmomo Y: Stable iodine contents in human milk related to dietary algae consumption. *Hoken Butsuri* 18:113-117, 1983.
- [84] Koga Y, Sano H, Kikukawa Y, Ishigouoka T, Kawamura M: Effect on neonatal thyroid function of povidone-iodine used on mothers during perinatal period. *J Obstet Gynaecol (Tokyo)* 21:581-585, 1995.
- [85] Gardner DF, Utiger RD, Schwartz SL, Witorscha P, Meyers B, Braverman LE, Witorscha RJ: Effects of oral erythrosine (2', 4', 5', 7' -tetraiodofluorescein) on thyroid function in normal men. *Toxicol Appl Pharmacol* 91:299–304, 1987.
- [86] Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG: Iodine-induced hypothyroidism. *Thyroid* 11:501-510, 2001.
- [87] Roti E, Uberti ED: Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid* 11:493-500, 2001.
- [88] Leung AM, Braverman LE : Iodine-induced thyroid dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 19 414-419, 2012.
- [89] Papanastasiou, L, Vatalas IA, Koutras DA, Mastorakos G: Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. *Thyroid* 17:729-739, 2007.
- [90] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：医薬品医療機器情報提供ホームページ、<http://www.info.pmda.go.jp/index.html>, 2013年9月にアクセス
- [91] Erythrosine. WHO Food Additives Series, No. 21. Cambridge University Press, 1987, no 613 on INCHEM. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je07.htm>, 2013年9月にアクセス
- [92] Webb JM, Fonda M, Brouwer EA: Metabolism and excretion patterns of fluorescein and certain halogenated fluorescein dyes in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 137: 141-147, 1962.
- [93] Jennings AS, Sorell L, Schwartz SL, Nancy J, Balter NJ, David Gardner D, Raphael J, Witorsch RJ: Effects of oral erythrosine (2', 4', 5', 7' -tetraiodofluorescein) on the pituitary-thyroid axis in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 103: 549–556, 1990
- [94] Erdögan MF, Tatar FA, Ünlütürk U, Cin N, Uysal AR: The effect of scrubbing hands with iodine-containing solutions on urinary iodine concentrations of the operating room staff. *Thyroid* 23:342-345, 2013.
- [95] Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E: The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 11:511-519, 2001.
- [96] De Wolf D, De Schepper J, Verhaaren H, Deneyer M, Smits J, Sacre-Smits L: Congenital hypothyroid goiter and amiodarone. *Acta Paediatr Scand* 77:616–618, 1988.
- [97] Magee LA, Downar E, Sermer M, Boulton BC, Allen LC, Koren G: Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. *Am J Obstet Gynecol* 172:1307–1311, 1995.
- [98] Grosso S, Berardi R, Cioni M, Morgese G: Transient neonatal hypothyroidism after gestational exposure to

- amiodarone: follow up of two cases. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 699.
- [99]Gartner W, Weissel M: Do iodine-containing contrast media induce clinically relevant changes in thyroid function parameters of euthyroid patients within the first week? *Thyroid* 14:521-524, 2004.
- [100]Conn J, Sebastian MJ, Deam D, Tam M, Martin FIR: A prospective study of the effect of nonionic contrast media on thyroid function. *Thyroid*. 6: 107-110, 1996.
- [101]Rhee CM, Bhan I, Alexander EK, Brunelli SM: Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med*. 172:153-159, 2012.
- [102]Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacgac P, Tsang RW, Brierley JD, Ezzat S, Goldstein SDP: Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: A systematic review. *Thyroid* 20:1129-1138, 2010.
- [103]Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SEM, Divgi C, Gelfand MJ, Goldsmith SJ, Jadvar H, Marcus CS, Martin WH, Parker JA, Royal HD, Sarkar SD, Stabin M, Waxman AD: The SNM practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I 3.0. *J Nucl Med* 53:1633-1651, 2012
- [104]日本甲状腺学会：パセドウ病 1 3 1 I 内用療法の手引き。日本甲状腺学会、京都、2007。
- [105]Sohn SY, Choi JY, Jang HW, Kim HJ, Jin SM, Kim SW, Suh S, Hur KY, Kim JH, Chung JH, Kim SW: Association between excessive urinary iodine excretion and failure of radioactive iodine thyroid ablation in patients with papillary thyroid cancer. *Thyroid* 23:741-747, 2013.
- [106]Kim JY, Moon SJ, Kim KR, Sohn CY, Oh JJ: Dietary iodine intake and urinary iodine excretion in normal Korean adults. *Yonsei Med J* 39:355-362, 1998.
- [107]U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2001 Guidance. Potassium iodide as a thyroid blocking agent in radiation emergencies. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM080542.pdf>. 2013年9月にアクセス
- [108]Zanzonico PB, Becker DV: Effect of time of administration and dietary iodine levels on potassium iodide (KI) blockade of thyroid irradiation by ¹³¹I from radioactive fallout. *Health Phys* 78: 660-667, 2000.
- [109]Robbins J, Dunn JT, Bouville A, Victor I, Kravchenko VI, Lubin J, Petrenko S, Kevin M, Sullivan KM, Van Middlesworth L, Wolff J: Iodine nutrition and the risk from radioactive iodine: A workshop report in the Chernobyl long-term follow-up study. *Thyroid* 11: 487-491, 2001.
- [110]Verger P, Aurengo A, Geoffroy B, Le Guen B: Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioactive iodine: A Review. *Thyroid* 11:353-360, 2001.
- [111]原子力規制委員会：安定ヨウ素剤の配布・服用に関する解説書 http://www.nsr.go.jp/activity/bousai/iodine_tablet/index.html, 2013年8月にアクセス
- [112]Schneider AB, Smith JM: Potassium iodide prophylaxis: What have we learned and questions raised by the accident at the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant. *Thyroid* 22:344-346, 2012.
- [113] Hetzel BS: Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet* 322(8359): 1126-1129, 1983.
- [114]Hetzel BS: The story of iodine deficiency. An international challenge in nutrition. Oxford University Press, New Delhi, 1989.
- [115]Hetzel BS, Delange F, Dunn JT, Ling J, Mannar V, Pandav C: Towards the global elimination of brain damage due to iodine deficiency. Oxford University Press, New Delhi, 2004.
- [116]Stanbury JB: The iodine trial. Exploring iodine deficiency and its prevention around the world. Oxford University Press, New Delhi, 2008.
- [117]The United Nations Children's Fund: Sustainable elimination of iodine deficiency. Progress since the 1990 world summit for children. UNICEF, New York, 2008.
- [118]Zimmermann MB: Iodine deficiency. *Endocr Rev* 30: 376-408, 2009.
- [119]Zimmermann MB: Symposium on 'Geographical and geological influences on nutrition' Iodine deficiency in industrialised countries. *Proc Nutr Soc* 69: 133-143, 2010.
- [120]Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S & Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 21:1081-1125, 2011.
- [121]Zimmermann MB. The adverse effects of mild-to-moderate iodine deficiency during pregnancy and

- childhood: a review. *Thyroid* 17: 829-35, 2007.
- [122] Zimmermann MB: Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: A review. *Am J Clin Nutr* 89 (suppl): 668S-72S, 2009.
- [123] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 341:549-555, 1999.
- [124] Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL: Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50: 149-155, 1999.
- [125] Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H: Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: Effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2587-2591, 2006.
- [126] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A: Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 1699-1707, 2010.
- [127] Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall'Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ: Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 366:493-501, 2012.
- [128] Liesenkötter KP, Göpel W, Bogner U, Stach B, Grüters A: Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 134:443-8, 1996.
- [129] Klett M, Ohlig M, Manz F, Troger J, Heinrich U: Effect of iodine supply on neonatal thyroid volume and TSH. *Acta Paediatr Suppl* 432:18-20, 1999.
- [130] Romano R, Jannini EA, Pepe M, Grimaldi A, Olivieri M, Spennari P, Cappa F, D'Armiento M: The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 164: 482-5, 1991.
- [131] Antonangeli L, Maccherini D, Cavaliere R, Di Giulio C, Reinhardt B, Pinchera A, Aghini-Lombardi F: Comparison of two different doses of iodide in the prevention of gestational goiter in marginal iodine deficiency: A longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 147:29-34, 2002.
- [132] Glinoeir D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, Grun JP, Kinthaert J, Lejeune B: A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: Maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 80:258-69, 1995.
- [133] Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, Knudsen PR, Gregersen HE, Rasmussen OS, Larsen KR, Eriksen GM, Johannesen PL: Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1078-83 1993.
- [134] Nohr SB, Jorgensen A, Pedersen KM, Laurberg P: Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: Is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab* 85:3191-8, 2000.
- [135] Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP: Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* 382:331-337, 2013.
- [136] Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, Golding J: Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): An observational cohort study. *Lancet*, 369: 578-585, 2007.
- [137] Rasmussen LB, Oversen L, Bulow I, Jorgensen T, Knudsen N, Laurberg P, Perrild H: Evaluation of a semi-quantitative food frequency questionnaire to estimate iodine intake. *Eur J Clin Nutr* 55: 287-292, 2001.
- [138] Pearce EN, Pino S, He X, Bazrafshan HR, Lee SL: Sources of dietary iodine: Bread, cows' milk, and infant formula in the Boston area. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3421-3424, 2004.
- [139] Haldimann M, Alt A, Blanc A & Blondeau K. Iodine content of food groups. *J Food Compos Anal* 18:461-471, 2005.
- [140] Mian C, Vitaliano P, Pozza D, Barollo S, Pitton M, Callegari G, Di Gianantonio E, Casaro A, Nacamulli D, Busnardo B, Mantero F, Girelli ME: Iodine status in pregnancy: role of dietary habits and geographical origin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70:776-780, 2008.
- [141] Brantsæter AL, Haugen, Julshamm K, Alexander J, Meltzer HM: Evaluation of urinary iodine excretion as a biomarker for intake of milk and dairy products

- in pregnant women in the Norwegian mother and child cohort study (MoBa). *Eur J Clin Nutr* 63: 347-354, 2009.
- [142] Ristic-Medic D, Piskackova Z, Hooper L, Ruprich J, Casgrain A, Ashton K, Pavlovic M, Glibetic M: Methods of assessment of iodine status in humans: A systematic review. *Am J Clin Nutr* 89: 2052S-2069S, 2009.
- [143] WHO/UNICEF/ICCIDD: Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination, A guide for programme managers. 3rd ed. WHO Press, Geneva, 2007.
- [144] The International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD) Global Network, <http://www.iccidd.org/>, 2013年9月にアクセス
- [145] Verkaik-Kloosterman J, Pieter van't Veer P, Ocké MC: Reduction of salt: Will iodine intake remain adequate in the Netherlands? *Br J Nutr*, 104: 1712-1718, 2010.
- [146] Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB: Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr* 142:744-750, 2012.
- [147] Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB: Global Iodine Nutrition: Where do we stand in 2013? *Thyroid* 23:523-528, 2013.
- [148] Perrine CG, Herrick K, Serdula MK, Sullivan KM: Some subgroups of reproductive age women in the United States may be at risk for iodine deficiency. *J Nutr* 140: 1489-1494, 2010.
- [149] American Thyroid Association: Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada: Recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 16: 949-951, 2006.
- [150] Endocrine Society: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92: S1-S47, 2007.
- [151] WHO: Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: Conclusions and recommendations of the technical consultation. *Public Health Nutr* 10: 1606-1611, 2007.
- [152] WHO/UNICEF. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children. Joint Statement by the WHO and the UNICEF. World Health Organization, Geneva, 2007.
- [153] International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Iodine requirements in pregnancy and infancy. *IDD Newsletter* 23(1) 1-2, 2007.
- [154] Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J: Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: Conclusions and recommendations of the technical consultation. *Public Health Nutrition* 10:1606-1611, 2007.
- [155] Andersson M, Aeberli I, Wüst N, Alberta M, Piacenza AM, Bucher T, Henschen I, Haldimann M, Zimmermann MB: The Swiss iodized salt program provides adequate iodine for school children and pregnant women, but weaning infants not receiving iodine-containing complementary foods as well as their mothers are iodine deficient. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 5217-5224, 2010.
- [156] Gowachirapant S, Winichagoon P, Wyss L, Tong B, Baumgartner J, Melse-Boonstra A & Zimmermann MB. Urinary iodine concentrations indicate iodine deficiency in pregnant Thai women but iodine sufficiency in their school-aged children. *J Nutr* 139: 1169-1172, 2009.
- [157] Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M, Castro JJ, Carrilho F, Oliveira MJ, Reguengo H, Borges F, Thyroid Study Group of the Portuguese Endocrine Society: Iodine intake in Portuguese pregnant women: results of a countrywide study. *Eur J Endocrinol* 163:631-635, 2010.
- [158] Marco A, Vicente A, Castro E, Perez CE, Rodríguez O, Merchan MA, Sastre J, Cánovas B, Maqueda E, Peña V, López J: Patterns of iodine intake and urinary iodine concentrations during pregnancy and blood thyroid-stimulating hormone concentrations in the newborn progeny. *Thyroid* 20: 1295-1299, 2010.
- [159] De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S: Clinical practice guideline: management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 2543-2565, 2012.
- [160] 入江實：ヨード欠乏症に対するODAの役割に関する検討。平成12年度国際協力事業団客員研究員報告書、国際協力事業団国際協力総合研修所、東京、2001。
- [161] 食品成分研究調査会編：五訂増補日本食品成分表、医歯薬出版、東京、2006。
- [162] 桂英輔、中道律子：日本食品中のヨード量。栄養と食糧 12:342-344, 1960
- [163] 桂英輔、中道律子：日本人のヨード摂取量。栄養

- と食糧 12:345-347, 1960
- [164] 松浦宏之、神田万喜子、野口典子：コンブ加工品のヨード含有量について. 栄養と食糧 18:120-122, 1965
- [165] Katamine S, Mamiya Y, Sekimoto K, Hoshino N, Totsuka K, Naruse U, Watabe A, Sugiyama R, Suzuki M: Iodine content of various meals currently consumed by urban Japanese. *J Nutr Sci Vitaminol* 32:487-495, 1986.
- [166] 山田勇樹、三好保、今木雅英、吉村武：日本人のヨード摂取に関する基礎的研究（第1報）わかめヨードの消化吸收. 日衛誌 41:817-821, 1986
- [167] 菊池有利子、武林亨、佐々木敏：日本で市販されている食品中のヨウ素含有量. 日衛誌 63:724-734, 2008.
- [168] 文部科学省科学技術学術審議会資源調査分科会：日本食品標準成分表 2010 全国官報販売協同組合、東京 2010
- [169] Teas J, Pino S, Critchley A, Braverman LE: Variability of iodine content in common commercially available edible seaweeds. *Thyroid* 14:836-841, 2004.
- [170] 西山宗六、三ヶ田智弘、木脇弘二、鎌田直美、岡田稔久、柳田かえで：クレチン症周辺疾患と食品のヨウ素汚染. ホと臨 51:959-966, 2003.
- [171] 布施養善、大橋 俊則、紫芝良昌、入江實：日本人のヨウ素摂取量推定のための加工食品類のヨウ素含有量についての研究. 日臨栄会誌 32:26-51, 2010.
- [172] Food and Nutrition Board, Institute of Medicine of the National Academies: Urinary iodine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academy Press, Washington, D.C., 2001, 263-264
- [173] 日本人の食事摂取基準（2010年版）：厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/sessyu-kijun.html>、2013年9月にアクセス
- [174] Caldwell KL, Makhmudov A, Ely E, Jones RL, Wang RY: Iodine status of the U.S. population, National health and nutrition examination survey, 2005-2006 and 2007-2008. *Thyroid* 21: 419-427, 2011.
- [175] Caldwell KL, Pan Y, Mortensen ME, Makhmudov A, Merrill L, Moye J: Iodine status in pregnant women in the national children's study and in U.S. women (15-44 Years), National health and nutrition examination survey 2005-2010. *Thyroid* 23: 927-937, 2013
- [176] 国立健康・栄養研究所監修：国民健康・栄養の現状、平成22年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より. 第一出版、東京、2013.
- [177] Willett W: *Nutritional epidemiology* 2nd Edition, Oxford University Press, New York, 1998.
- [178] 坪野吉孝、久道茂：栄養疫学、南江堂、東京、2006.
- [179] Serra-Majem L, Pfrimer K, Doreste-Alonso J, Ribas-Barba L, Sánchez-Villegas A, Ortiz-Andrellucchi A, Henríquez-Sánchez P: Dietary assessment methods for intakes of iron, calcium, selenium, zinc and iodine. *Br J Nutr* 102: S38-S55, 2009.
- [180] Nelson M, Quayle A, Phillips DI: Iodine intake and excretion in two British towns: Aspects of questionnaire validation. *Hum Nutr Appl Nutr* 3:187-192, 1987.
- [181] Rogers I, Emmett P, ALSPAC Study Team: Diet during pregnancy in a population of pregnant women in South West England. *Eur J Clin Nutr* 52:246-250, 1998.
- [182] Rasmussen LB, Ovesen L, Bülow I, Jørgensen T, Knudsen N, Laurberg P, Perrild H: Dietary iodine intake and urinary iodine excretion in a Danish population: Effect of geography, supplements and food choice. *Br J Nutr* 87:61-69, 2002.
- [183] Rasmussen LB, Carlé A, Jørgensen T, Knudsen N, Laurberg P, Pedersen IB, Perrild H, Vejbjerg P, Ovesen L: Iodine intake before and after mandatory iodization in Denmark: Results from the Danish investigation of iodine intake and thyroid diseases (DanThyr) study. *Br J Nutr* 100:166-173, 2008.
- [184] Leung AM, Braverman LE, Pearce EN: A dietary iodine questionnaire: Correlation with urinary iodine and food diaries. *Thyroid* 17: 755-762, 2007.
- [185] 竹中成憲：甲状腺腫二就テ 中外医事新報 462:801-811, 1899
- [186] 樋口忠：北海道地方の海岸性甲状腺腫の研究 日内分泌会誌 40:982-995, 1964
- [187] Suzuki H, Higuchi T, Sawa K, Ohtaki S, Horiuchi Y: "Endemic coast goiter" in Hokkaido, Japan. *Acta Endocrinol (Copenh)* 50:161-176, 1965.
- [188] Suzuki H, Mashimo K: Further studies of "Endemic coast goiter" in Hokkaido, Japan. *Iodine Metabolism and thyroid function*. Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, 1973, 143-157.
- [189] 七條小次郎：地方性甲状腺腫 日内分泌会誌 29:155-188, 1953

- [190] Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, De Benoist B, Delange F, Braverman E, Fujieda K, Ito Y, Jooste PL, Moosa K, Pearce EN, Pretell EA, Shishiba Y: New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: A WHO/NHD iodine deficiency study group report. *Am J Clin Nutr* 79: 231-237, 2004.
- [191] Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, Fujieda K, Molinari L: High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. *Am J Clin Nutr* 81:840-4, 2005.
- [192] Fuse Y, Saito N, Tsuchiya T, Shishiba Y, Irie M: Smaller thyroid gland volume with high urinary iodine excretion in Japanese schoolchildren: Normative reference values in an iodine-sufficient area and comparison with the WHO/ICCIDD reference. *Thyroid*, 17:145-155, 2007.
- [193] Ishigaki K, Namba H, Takamura N, Saiwai H, Ohashi T, Kanematsu T, Parshin V, Yamashita S: Urinary Iodine levels and thyroid diseases in children; Comparison between Nagasaki and Chernobyl. *Endocr J* 48: 591-595, 2001.
- [194] 山本通子、長瀧重信、尾形悦郎: 日本人のヨード摂取量. *医学のあゆみ* 108:53-56, 1979
- [195] 今野則道、飯塚徳男、川崎君王、田口英雄、三浦錦一、田口静子、村上茂樹、萩原康司、野田靖子、鶴川純男: 北海道在住成人における甲状腺疾患の疫学的調査—ヨード摂取量と甲状腺機能との関係. *北海道医誌* 69:614-626, 1994
- [196] Konno N, Taguchi H, Miura K, Taguchi S, Murakami S: Serum thyrotropin concentration in apparently healthy adults, in relation to urinary iodide concentration. *Clin Chem* 39: 174-175, 1993.
- [197] Nagata K, Takasu N, Akamine H, Ohshiro C, Komiya I, Murakami K, Suzawa A, Nomura T: Urinary iodine and thyroid antibodies in Okinawa, Yamagata, Hyogo, and Nagano, Japan: The differences in iodine intake do not affect thyroid antibody positivity. *Endocr J* 45:797-803, 1988.
- [198] 馬場久光、藤平和弘、井口元三、高橋健太郎、浦浜憲永、大橋俊則: 大学生における尿中ヨード排泄量、定期健康診断時の尿を用いた大規模スクリーニング調査. *日内分泌会誌(抄録)* 83(2)347,2007
- [199] 布施養善、田中卓雄、荒田尚子、原田正平: 日本人成人のヨウ素摂取量と甲状腺機能との関連について. *成長科学協会研究年報* 34:185-193,2011
- [200] Orito Y, Oku H, Kubota S, Amino N, Shimogaki K, Hata M, Manki K, Tanaka Y, Sugino S, Ueta M, Kawakita K, Nunotani T, Tatsumi N, Ichihara K, Miyauchi A, Miyake M: Thyroid function in early pregnancy in Japanese healthy women: Relation to urinary iodine excretion, emesis, and fetal and child development. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1683-1688, 2009.
- [201] Fuse Y, Ohashi T, Yamaguchi S, Yamaguchi M, Shishiba Y, Irie M: Iodine status of pregnant and postpartum Japanese women: Effect of iodine intake on maternal and neonatal thyroid function in an iodine-sufficient area. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3846-3854, 2011
- [202] Fuse Y, Shishiba Y, Irie M: Gestational changes of thyroid function and urinary iodine in thyroid antibody-negative Japanese women. *Endocr J* 60:1095-1106, 2013.
- [203] 布施養善、田中卓雄、小川博康、藤田正樹、布施養慈、紫芝良昌、入江實: ヨウ素に特化した食物摂取頻度調査票による日本人のヨウ素摂取源と摂取量についての研究. *日臨栄会誌* 34:18-28, 2011.
- [204] 布施養善、山口暁、山口稔、岡安香織、植松裕子、大橋俊則、紫芝良昌、入江實: 食物からのヨウ素摂取量を推定するための食物摂取頻度調査表作成の試み. *日臨栄会誌* 32:147-158, 2011.
- [205] 塚田信、浦川由美子、横山次郎、田中ひさよ、五十嵐雅美: 日本人学生のヨウ素摂取量調査—「日本食品標準成分表 2010」に基づいて—. *日臨栄会誌* 35:30-38, 2013
- [206] Mattsoon S, Lindstrom S: Diuresis and voiding pattern in healthy schoolchildren. *Br J Urol* 76:783-789, 1995
- [207] Larsson G, Victor A: Micturition patterns in a healthy female population, studied with a frequency/volume chart. *Scand J Urol Nephrol* 114:53-57, 1988.
- [208] Nagataki S: The average of dietary Iodine Intake due to the ingestion of seaweeds is 1.2 mg/day in Japan. *Thyroid* 18:667-668, 2008.
- [209] 総務省統計局: 家計調査. <http://www.stat.go.jp/data/kakei/>, 2013年9月にアクセス
- [210] Zava TT, Zava DT: Assessment of Japanese iodine intake based on seaweed consumption in Japan: A literature-based analysis. *Thyroid Research* 4:14, 2011.
- [211] 加藤純一: コンブの道を探る. *食生活* 105(10):40-45, 2010
- [212] 山内秀雄、鈴木文晴、平山義人、黒川徹、有馬正高: 長期経管栄養施行中の重度障害児における微量元素欠乏症—特にヨード欠乏症について—*脳と発達* 23: 208-210,1991

- [213] 志賀勝秋、金子衣野、仲本なつ恵、児玉浩子、森庸祐：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 日小児栄養肝会誌 18:3-6, 2004
- [214] Takeuchi T, Kamasaki H, Hotsubo T, Tsutsumi H: Treatment of hypothyroidism due to iodine deficiency using daily powdered kelp in patients receiving long-term total enteral nutrition. Clin Pediatr Endocrinol 20:51-55, 2011.
- [215] 後藤元秀、山本幸代、石井雅宏、齋藤玲子、荒木俊介、久保和泰、川越倫子、河田泰定、楠原浩一：長期間の偏食によりヨード欠乏性甲状腺機能低下症を来した自閉症スペクトラムの1例. 日児誌 116:1875-1879, 2012.
- [216] 飯野史郎、松田邦夫、石井淳、入江実、鎮目和夫：海藻類摂食の甲状腺¹³¹I 摂取率に及ぼす影響 日内分泌会誌 34:58-61, 1958
- [217] Nagataki S, Shizume K, Nakao K: Thyroid function in chronic excess iodide ingestion: Comparison of thyroidal absolute iodine uptake and degradation of thyroxine in euthyroid Japanese subjects. J Clin Endocrinol Metab 27: 638-647, 1967.
- [218] Ikeda H, Nagataki S: Augmentation of thyrotropin responses to thyrotropin-releasing hormone following inorganic iodide. Endocrinol Jpn 23:431-433, 1976.
- [219] Namba H, Yamashita S, Kimura H, Yokoyama N, Usa T, Otsuru A, Izumi M, Nagataki S: Evidence of thyroid volume increase in normal subjects receiving excess iodide. J Clin Endocrinol Metab 76:605-608, 1993.
- [220] Takamura N, Hamada A, Yamaguchi N, Matsushita N, Tarasiuk I, Ohashi T, Aoyagi K, Mine M, Yamashita S: Urinary iodine kinetics after oral loading of potassium iodine. Endocr J 50:589-593, 2003.
- [221] Miyai K, Tokushige T, Kondo M, Iodine Research Group: Suppression of thyroid function during ingestion of seaweed "Kombu" (*Laminaria japonica*) in normal Japanese adults. Endocr J 55:1103-1108, 2008.
- [222] Hashimoto H: Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Archiv für klinische Chirurgie 97: 219-248, 1912.