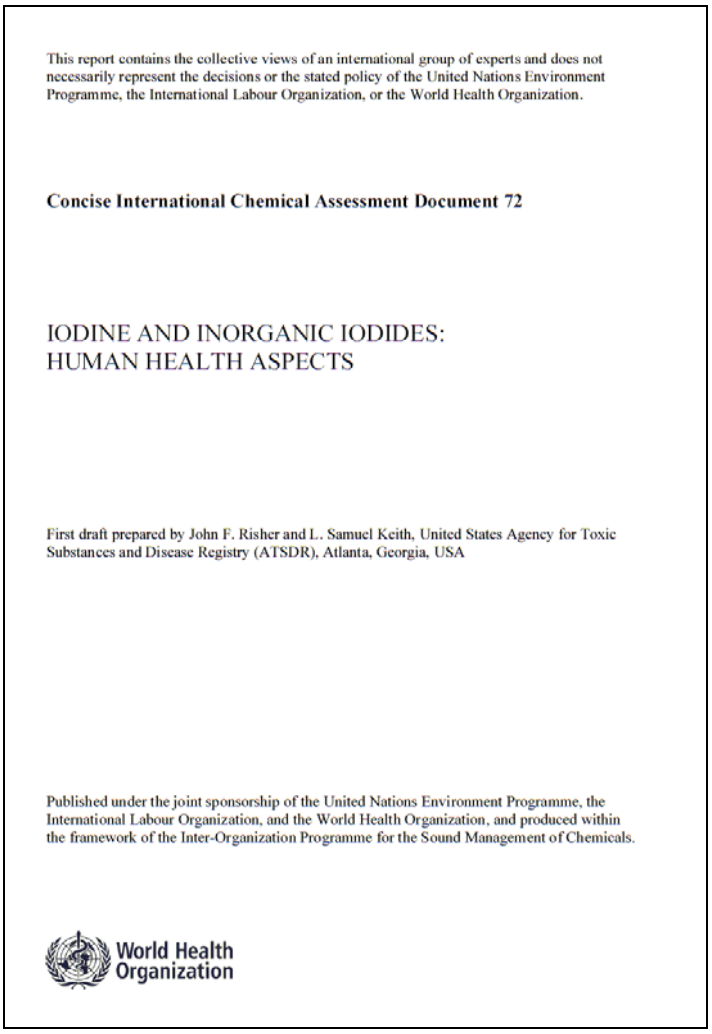
IPCS

UNEP//ILO//WHO

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

Concise International Chemical Assessment Document
国際化学物質簡潔評価文書

No. 72 Iodine and Inorganic Iodines
ヨウ素 および 無機ヨウ化物
(2009)



This report contains the collective views of an international group of experts and does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization, or the World Health Organization.

Concise International Chemical Assessment Document 72

IODINE AND INORGANIC IODIDES:
HUMAN HEALTH ASPECTS

First draft prepared by John F. Risher and L. Samuel Keith, United States Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Atlanta, Georgia, USA

Published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization, and the World Health Organization, and produced within the framework of the Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals.

World Health Organization

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2012 年 7 月

1. 要約

この CICAD[1]の基礎となった原資料は、米国保健社会福祉省の Agency for Toxic Substances and Disease Registry（ATSDR）が発行した *Toxicological profile for iodine* である（ATSDR, 2004）。2005 年 1 月の時点で確認されていたデータは、原資料の中で検討されている。原資料の入手やピアレビューに関する情報を Appendix 2 に示す。本文書のピアレビューに関する情報を Appendix 3 に示す。この CICAD は、2005 年 10 月 31 日～11 月 3 日にインドのナーグプルで開催された最終検討委員会会議で、国際評価として承認された。当該最終検討委員会会議の参加者を Appendix 4 に示す。別のピアレビューを経て、IPCS によって作成された国際化学物質安全性カード（ICSC）も、ヨウ素（ICSC 0167）、ヨウ化水素（ICSC 1326）、およびシアン化ヨウ素（ICSC 0662）について、本文書に転載している（IPCS, 2005a,b,c）。ヨウ素の放射性同位体（^{123}I、^{125}I、^{131}I など）は、本文書の範囲外である。ヨウ素の放射性同位体に関する情報は、WHO の電離放射線のウェブサイト（http://www.who.int/ionizing_radiation/en/）または ATSDR（1999, 2004）を参照のこと。

ヨウ素は自然界に存在する元素である。様々な形態で存在し、色も、溶液中のヨウ素の濃度や使用されている溶媒によって変わり、無色から、青色、茶色、黄色、赤色、白色など、様々である。水にも有機溶媒にも溶解する。海洋は、自然界に存在するヨウ素の主要な供給源である。海水中のヨウ化物は、魚介類や海藻類に蓄積される。海からは、ヨウ素がしぶきや気体の形で、周辺環境に入り込む。大気中に入ると、ヨウ素の一部は、陸地や近くの農作物に堆積する。土壌中に入ると、ヨウ素は、有機物質と容易に結合するため、土壌中に長く滞留する。ヨウ素は、化石燃料の燃焼によっても大気中に入り込むが、周辺環境に及ぶ量は、海洋から及ぶ量よりもはるかに少ない。ヨウ素は、食品中では、ヨウ化物として、元素分子以外の形態で存在する。

工業分野では、ヨウ素は、インク、染料、着色剤、写真用化学薬品、電池、燃料、および潤滑剤などの製造において使用される。また、主に酢酸、X 線造影剤、界面活性剤、ヨードフォール（ヨウ素の担体として作用する界面活性剤）、殺生物剤などの様々な化学物質を製造する際の触媒として、トール油の安定剤として、また、ヨード化油において使用される。健康産業では、ヨウ素は、消毒剤や殺生物剤としても、また、石けん、包帯、医薬の製造や、浄水においても使用される。ヨウ素欠乏症の続発性疾患を防止するため、一部の国では、1950 年代以降、ヨウ素が（ヨウ化物やヨウ素酸塩として）食塩に添加され、ヨウ素が食事から適正に摂取されるようになっている。ヨウ素は、一部の動物用飼料サプリメントにも添加されている。

ヨウ素への曝露経路には、ヨウ素添加食卓塩、海塩、海水魚介類、海藻、加工処理中にヨ

[1] 本文書で使用している頭字語や略語の全覧は、Appendix 1 を参照のこと。

ウ素を調整剤として使用しベイクドした製品、医薬品、乳製品(牛乳の収集や輸送に使用する鋼製容器の消毒剤としてヨウ素を使用することによる)などの摂取がある。大気経由でヨウ素に曝露されることは、日常的にはほとんどない。

ヨウ素分子や無機ヨウ素化合物は、吸入と経口のいずれの経路でも、容易かつ大量に吸収される。経皮吸収されるのは塗布量の 1%以下であることが、実験的に示されており、経皮は、重要な曝露経路ではないと考えられる。ヨウ化物は体内から、尿、汗、大便、母乳中に排泄される。

ヨウ素は、生理学的機能を正常に保つ上で不可欠の微量元素である。甲状腺ホルモンの重要な構成成分であり、このホルモンは代謝速度、成長、身体構造の発達、神経細胞の機能と発達の調整に不可欠である。ヨウ素の WHO 推奨摂取量(集団別必要量)は、成人と 13 歳以上の青少年が 150 µg/日、妊娠・授乳中の女性が 200 µg/日、6～12 歳の小児が 120 µg/日、0～59 ヵ月の小児が 90 µg/日である(WHO, 2004a)。

ヨウ素欠乏症は、食事摂取量の不足によって引き起こされる疾患群である。ヨウ素欠乏は、現在、脳障害に関して世界で最も一般的な原因となっているが、簡単に予防が可能である(WHO, 2004b)。ヨウ素欠乏症の人は、世界中で 7 億 4,000 万人(世界人口の約 13%)を超えていると推測されている。妊娠中の重度のヨウ素欠乏は、ヨウ素欠乏地域(特にアフリカやアジアの発展途上国など)では、死産、流産、先天異常(クレチン症、不可逆的な形態異常、精神発達遅滞など)を引き起こす可能性がある。ヨウ素欠乏による、認識されにくいが深刻な影響として、比較的低いレベルの障害があり、家庭や学校、職場環境での知的習得力が低下する。成人では、ヨウ素の摂取が不十分であると、甲状腺腫(甲状腺の肥大)、代謝不全、認知機能障害などが起こることがある。

無機ヨウ化物に高い用量で長期経口曝露された場合の主要な影響は、矛盾するようであるが、甲状腺機能亢進症と甲状腺機能低下症である。これは、ヨウ素濃度の恒常性を維持するための甲状腺活性の制御に関係した、複雑な生理学的過程に起因する。ヨウ素を食品に添加すると、ヨウ素の平均摂取量が 1 日当たりの推奨用量を超えていなくても、その集団における甲状腺機能亢進症の発生率は上昇することが、いくつかの調査で示されている。

ヨウ素の過剰摂取は、甲状腺ホルモンの合成と放出を抑制することがあり、甲状腺機能低下症や甲状腺腫を発症する可能性がある。甲状腺機能が正常な成人が、ヨウ素を 1,700 µg/日以上摂取すると、甲状腺機能が低下することが報告されている。

基礎疾患のある患者では、およそ 300 mg 以上のヨウ素を経口投与すると、発熱反応が引き起こされることが、多数の症例で報告されている。ヨウ素の経口投与では、ヨード性皮

疹と呼ばれる皮膚過敏症反応が引き起こされることも報告されている。皮膚接触感作性は、ヨウ素や無機ヨウ化物ではなく、有機ヨウ素化合物が原因であるとされている。

いくつかの疫学的調査からは、地方病性甲状腺腫の多発地域(ヨウ化物の食事摂取量が低い地域)に居住することは、甲状腺がんの危険因子である可能性が示唆されている。一方、別のいくつかの疫学的調査からは、食事によるヨウ素摂取量の増加も、土壌のヨウ素含有量が少ない地域に居住する集団では特に、甲状腺がん(特に乳頭がん)の危険因子である可能性が示唆されている。

ラットでは、約 50 mg/kg 体重/日のヨウ化カリウムに生涯曝露されると、統計的有意性は境界線上だが、唾液腺腫瘍が増加したことが報告されている。また、2 件の 2 段階試験で、ヨウ化物は、甲状腺腫瘍に関して、ニトロソアミンによるイニシエート(惹起)を受けて、プロモータ(促進)作用を示すことが認められている。ヨウ素やヨウ化物に変異原性があることを示す説得力のある証拠はない。

妊娠後期にヨウ化物を大量に投与すると、ラットとウサギでは新生仔死亡が起こるが、ハムスターとブタでは起こらないことが報告されている。ヨウ素やヨウ化物の胎仔毒性や催奇形性に関する試験データは、得られていない。ヒトでは、母親に薬理学的用量のヨウ素を投与した結果、子宮内曝露された新生児に甲状腺機能低下症が起こったことが報告されている。

モルモットを用いた試験では、低濃度のヨウ素蒸気に吸入曝露させると、気道抵抗上昇と呼吸数減少が起こることが報告されている。

小児における甲状腺ホルモンの状態とヨウ素摂取量に関する大規模な横断調査では、ヨウ素摂取量の平均推定値が 0.01 mg/kg 体重/日の場合と比べ、0.03 mg/kg 体重/日の場合、血中 TSH が上昇することが認められている。小規模の成人集団を対象とした 2 件の短期試験と、高齢者を対象とした 2 件の横断調査によって、0.01 mg/kg 体重/日が NOAEL であることが裏づけられている。この NOAEL は、感受性が高いと考えられる 2 つの集団(高齢者と小児)のデータに基づいているため、TDI に相当すると考えられる。

食事性ヨウ素の必要量についての個人間や集団間における変動の大きさは、TDI の不確実性に影響を及ぼす要因である。この変動に伴い、ヨウ素欠乏地域で必要とされるヨウ素補給量も変動するものと思われる。

2. 物質の特性および物理的・化学的性質

ヨウ素は非金属元素の一つで、周期律表のグループ VIIA のハロゲン族に属する。自然界には、海水や分子化合物中(ヨウ素酸塩や IO_3^-など)に一価の陰イオンを形成して存在する。ヨウ素は、いくつもの酸化状態(-1、0、+1、+3、+5、+7)をとることができる。自然界に存在するヨウ素の安定同位体は ^{127}I である。

ヨウ素の物理的・化学的性質は、その元素形態や分子形態によって異なる。Table 1 に、ヨウ素の物理的・化学的性質を示す。その他の物理的・化学的性質については、本文書に転載した ICSC を参照のこと(ヨウ素:ICSC 0167, ヨウ化水素:ICSC 1323), シアン化ヨウ素:ICSC 0662)。

Table 1. Chemical and physical properties of iodine and inorganic iodides.

Chemical property[a]	Iodine	Hydrogen iodide	Sodium iodide	Potassium iodide	Caesium iodide	Potassium iodate	Sodium periodate	Iodic acid	Calcium iodide	Copper(I) iodide
Chemical formula	I_2	HI	NaI	KI	CsI	KIO_3	$NaIO_4$	HIO_3	CaI_2	CuI
Synonyms	Actomar; diiodine; eranol; iodine-127; molecular iodine	Hydroiodic acid	Sodium monoiodide; sodium iodine	Hydroiodic acid, potassium salt; PIMA; SSK; iodide of potash	No data	Iodic acid, potassium salt; potassium iodate	Sodium metaperiodate	None	Calcium diiodide; calcium iodide hydrate	Copper monoiodide; natural marshite; cuprous iodide
CAS No.	7553-56-2	10034-85-2	7681-82-5	7681-11-0	7789-17-5	7758-05-6	7790-28-5	7782-68-5	10102-68-8	7681-65-4
Molecular mass (g/mol)	253.809	127.91	149.89	166.02	259.81	214.02	213.892	175.91	293.89	190.45
Colour	Bluish-black	Colourless	White	Colourless or white	Colourless	White	White	White	Yellow	Red-brown
Physical state	Solid; scales or plates	Gas	Solid; crystals or granules	Solid; crystals, granules, or powder	Solid; crystals or powder	Solid; crystals	Solid; crystals	Solid; crystals	Solid; lumps or powder	Solid; powder or crystals
Melting point	113.60 °C	−50.8 °C	651 °C	680 °C	621 °C	560 °C	Decomposes ~300 °C	No data	740 °C	588–606 °C
Boiling point	185.24 °C	−35.1 °C	1304 °C	1323 °C	~1280 °C	Decomposes	No data	Decomposes	1100 °C	~1290 °C
Odour	Characteristic	No data	Odourless	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data
Solubility in water (25 °C)	330 mg/l	2340 g/l (10 °C)	2000 g/l	1429 g/l	9.16 g/100 g	Soluble	308 g/100 g	Very soluble, value not found	80 mg/l (18 °C)	Miscible
Log K_{ow}	2.49	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data
Vapour pressure	40.7 Pa at 25 °C	101.3 kPa at −75.9 °C; 791.9 kPa at 25 °C	0.133 kPa at 767 °C	0.10 kPa at 731 °C	1.07 Pa at 523 °C	No data	No data	No data	1.07 Pa at 296 °C	1.0 kPa at 636 °C

[a] No data are available for odour threshold (in water or air) or log K_{oc}.

3. 分析方法

ヨウ素とその化合物の分析には、多種多様な方法や装置が用いられている。「-MS」と称される技法(HPLC や ICP などの機器を MS 機器の前に設置したもの)は、高い感度と精度をもたらしている。これらの分析方法やその他の方法が、国際ヨウ素資源研究機構(International Resource Laboratories for Iodine , IRLI)で用いられている。IRLI は、ヨウ素資源研究所間の、最初の世界的なネットワークであり、国家規模の公衆衛生や産業における監視を支援するものである。IRLI によって、各研究所の能力が、尿や食塩中のヨウ素が正確に測定できるように強化されている。IRLI はまた、総合的な監視体制を構成しており、栄養素としてのヨウ素の適切な摂取と、食塩へのヨウ素添加を世界規模で推進していく役割を担っている。IRLI には、WHO、CDC、ICCIDD、微量栄養素イニシアティブ(Micronutrient Initiative)、UNICEF が協賛している。CDC の世界微量栄養素基準研究所(Global Micronutrient Reference Laboratory)は、構成研究所の 1 つであり、国際的な研究所間比較計画である、ヨウ素に関する試験法の質向上計画(Ensuring the Quality of Iodine Procedure, EQUIP)を策定した(Caldwell et al., 2005a)。EQUIP によって、各研究所が自らの分析性能を独自に評価できるようになり、偏りや精度の問題が排除され、世界 34 ヵ国にわたる 52 の研究所(2005 年 10 月時点)が達している能力水準が確認されている。

3.1 環境試料

大気、水、土壌、底質、薬剤、食品中のヨウ素の濃度は、多くの分析方法により測定できる。ガンマ線検出器を用いた INAA、IDMS、イオンクロマトグラフィー、比色分析、ICP-AES、HPLC-UV、ヒ素-セリウム触媒分光測定、ICP-MS、NIOSH Method No. 6005 については、いずれも様々な環境試料中のヨウ素量を求めるのに有効な方法であることが示されている(ATSDR, 2004)。

大気: 既知量の大気を多段フィルターアセンブリに通過させて、粒子状ヨウ素、ヨウ化水素(HI)、分子状ヨウ素(I_2)蒸気、次亜ヨウ素酸(HOI)、有機ヨウ素を別々に捕集する。別々の方法を用いて、フィルター材からそれぞれの化学種を抽出し、IDMS 分析を行う。粒子状ヨウ素分画については、、内部標準として ^{129}I を含む加熱した水酸化ナトリウム/亜硫酸ナトリウム溶液中で、フィルターを抽出にかける。濾過および酸性化した後、硝酸銀を加えて、ヨウ素をヨウ化銀(AgI)として沈殿させる。沈殿物をアンモニア水に溶解し、IDMS を用いて分析する。この方法による試料の検出限界は 0.02～0.024 ng/m^3(平均の大気量が 70 m^3 の場合)、回収率は 97～99%である(Gäbler & Heumann, 1993)。[1]

[1] SI 単位で測定値を表示する WHO の方針に従い、CICAD 叢書中では、大気中の気体化合物の濃度をす

空気（職場環境）：OSHA Interim Method No. ID-212 を採用する場合、相対湿度を測定する必要がある。相対湿度が 50%より低い場合は、ビーズ状含浸活性炭充填管を用いて、2.5 L 以上の大気試料を 0.5 L/分の速度でゆっくり採取し、1.5 mmol/L の炭酸ナトリウムと 1.5 mmol/L の炭酸水素ナトリウムで脱着させ、イオンクロマトグラフィーとパルス式電気化学検出器を用いて分析する。これにより、0.01 mg/m^3 の検出限界が得られる。相対湿度が 50%より高い場合は、インピンジャー代替法を用いる（OSHA, 1994）。NIOSHMethod No. 6005 では、Kimet al.（1981）の方法に基づいた、0.5～50 mg/m^3 の濃度を測定できる方法を推奨している。すなわち、アルカリ処理した活性炭充填管に空気を 0.5～1 L/分の速度で通して 15～225 L の試料を採取し、陰イオン分離カラムと交換ガードカラム中で炭酸ナトリウムにより脱着と溶出を行い、イオンクロマトグラフィーにより分析する（NIOSH, 1994）。

水、海水、廃水：EPA Method 320.1（ヨウ化物と臭化物に有効）および EPA Method 345.1（ヨウ化物だけに有効）に従い、酸化カルシウム（生石灰）への干渉防止策を施し、酢酸塩とギ酸塩を用いて試料 100 mL 中のヨウ化物をヨウ素酸塩に変換し、ヨウ化カリウム（KI）を添加し、フェニルアルシンオキシドまたはチオ硫酸ナトリウムで滴定して、2～20 mg/L の範囲でヨウ素を測定する。

水：最初に塩酸で試料を酸性化し、次に過酸化水素または過マンガン酸カリウムで酸化して、過剰な酸化剤を除去した後、ヨウ素酸カリウム（KIO_3）で滴定し、分光光度計にかける。この方法による試料の検出限界は 25 µg/L～6.35 mg/L、回収率は 0.13～6.35 mg/L で約 100%である（Pesavento & Profumo, 1985）。

飲料水：HPLC-UV 法を用いる。試料を Dionex AS12 分析用 HPLC カラムで分離する。溶出されたヨウ素酸塩を、酸性化された臭化物と、ポストカラム反応法で反応させて三臭素化物を生成させ、267 nm で検出する。この方法による試料の検出限界は 0.05 µg/L、回収率は 0.5～2.0 µg/L で 100～111%である（Weinberg & Yamada, 1997）。

飲料水（総ヨウ素量）：試料に炭酸カリウムを加えて遠心分離し、沈殿したアルカリ土類金属を除去する。硝酸、塩化ナトリウム、硫酸アンモニウム鉄、チオシアン酸カリウムを加えた後、分光光度計にかけて、ヨウ素を測定する。この方法による試料の検出限界は 0.2 µg/L、回収率は 90～108%である（Moxon, 1984）。

海水（ヨウ素）：試料中のヨウ素を硝酸銀で沈殿させた後、沈殿物を、臭素で飽和した酢酸に溶解する。この溶液を濾過後、濾液を濃縮・減容し、でんぷん溶液とヨウ化カドミウム（CdI_2）に反応させてから、分光光度計にかける。この方法による試料の検出限界は 0.025

べて SI 単位で表示する。原著や原資料が SI 単位で表示した濃度は、そのまま引用する。原著や原資料が容積単位で表示した濃度は、気温を 20°C、気圧を 101.3 kPa と想定して、ここで示した変換係数を用いて換算する。変換時の有効数字は 2 桁までとする。

μg/L、回収率は 10 μg/L のヨウ素の場合で 99%である（Tsunogai, 1971）。

土壌：試料を乾燥させて篩（篩径 7 mm）にかけ、粉砕して再度篩（篩径 2 mm）にかけ、2 N 水酸化ナトリウムで抽出する。亜ヒ酸を加えた後、ヒ素–セリウム触媒分光光度計にかけて自動分析する。この方法による試料の検出限界は 0.5 μg/g である（Whitehead, 1979）。回収率のデータは得られていない。

土壌、*底質*、*岩石*：試料を乾燥して微粉砕した後、五酸化バナジウムと混合して熱水解させる。放出されたヨウ素を水酸化ナトリウム溶液に溶解し、酸で消化してから、ヒ素–セリウム触媒分光光度計にかける。この方法による試料の検出限界は 0.05 μg/g（試料重量 0.5 g）、回収率は 75～90%である（Rae & Malik, 1996）。

植物：試料を硝酸と過酸化水素を用いてマイクロ波分解法で前処理し、チオ硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸溶液で処理して、ヨウ素酸塩をヨウ化物に変換した後、ICP-MS にかける。この方法による試料の検出限界は 100 pg/g、回収率は 96～105%である（Kerl et al., 1996）。

環境塩：中国製塩工業会社の製塩研究所（Salt Research Institute of China National Salt Industry Corporation）で比色分析法が開発されており、WYD Iodine Checker を使用する。WYD Iodine Checker は、単一波長分光光度計の一種で、ヨウ素–デンプン青色化合物の 585 nm における吸収に基づいて、塩中のヨウ素濃度（mg/kg）を測定する。製造業者の仕様によると、測定範囲は 10～90 mg/kg、分析誤差は 2 mg/kg 未満である。重量は 500 g、外形寸法は 175 × 135 × 60 mm で、移動が容易である。製造業者によれば、湿性・腐食性条件下での使用に耐える。交流 220 V または直流 9 V で動作し、単 3 電池なら 6 個必要である。

3.2 生体試料

尿：尿試料 500 μL を、1%水酸化テトラメチルアンモニウム、0.02%トリトン X100、25 μg/L テルル、5 μg/L ビスマス、5%（v/v）エタノール、1000 μg/L 金、0.5 g/L EDTA を含む希釈液で、1:10 の割合で希釈する。尿中ヨウ素濃度の測定は、四重極型 ICP-DRC-MS で行う。希釈した尿試料を、噴霧チャンバ内で、噴霧器を用いてエアロゾル化する。試料中のイオン類とキャリヤーガス（アルゴン）が、インターフェースを介して MS に入れられる。そのインターフェースは、大気圧（約 101.3 kPa）で動作している ICP 発生装置と、約 1.33×10^{-3} Pa で動作している MS を隔てている。衝突集束効果を利用する DRC 技術を用いると、ICP-MS の感度をさらに調整でき、有効な濃度測定範囲を大幅に広げることができる。この方法では、衝突集束効果をもたらす DRC ガスとして 100%アルゴンを用いる ICP-DRC-

MS によって、尿中のヨウ素(同位体質量 127)、テルル(同位体質量 130)、ビスマス(同位体質量 209)が測定される。尿試料、水、および内部標準としてテルルとビスマスを含む希釈液を、1:1:8 の割合で混合し、尿試料を希釈する。尿中の検出限界は 1.75 μg/L、分析範囲は 1.75～3,000 μg/L である(Caldwell et al., 2003, 2005b)。

尿：Dowex 1 × 8 樹脂カラムで試料を精製した後、乾燥した樹脂を、水酸化ナトリウム/硝酸カリウムで溶融し、水に溶解する。0.5 mL を分取・乾燥し、ポリエチレンシート上に置き、放射線を照射し、ヨウ素の担体を用いて水に溶解する。ヨウ素をトリオクチルアミン/キシレン混合液で抽出した後、1 N アンモニアで逆抽出し、ヨウ化銀として沈殿させる。沈殿物を、ガンマ線分光測定器付き INAA にかける。この方法の検出限界は 0.01 μg/L、回収率は 94%である(Ohno, 1971)。

尿：試料を塩素酸で消化後、亜ヒ酸を加えてから、ヒ素-セリウム触媒分光光度計にかけて自動分析する。この方法の検出限界は、0.01～0.06 μg/試料(試料容積 0.02～0.50 mL)、回収率は 96～97%と報告されている(Benotti & Benotti, 1963; Benotti et al., 1965)。

甲状腺組織：粉末にした組織または新鮮な組織を硫酸で消化した後、六ヨウ化アルミニウム(Al_2I_6)に変換し、中性子を照射する。ヨウ素をパラジウムで沈殿させ、この沈殿物を中性子放射化 MS にかける。検出限界は、0.11～2.17 μg/g(実測値の範囲)である(Boulos et al., 1973; Ballad et al., 1976; Oliver et al., 1982)。回収率のデータは得られていない。

甲状腺以外の組織：試料を凍結乾燥してポリエチレンフィルムで密封し、窒化ホウ素で遮蔽して熱外中性子照射を行ってから、INAA(ガンマ線分光測定)にかける。この方法による試料の検出限界は、9.2～2,880 ng/g(実測値の範囲)である(Hou et al., 1997)。回収率のデータは得られていない。

脂肪組織：試料をポリエチレンバイアルに入れて、中性子を照射し、INAA(ガンマ線分光測定)にかける。この方法による試料の検出限界は 1.4～8.4 μg/g である(EPA, 1986)。回収率のデータは得られていない。

組織：組織ホモジネートに水酸化ナトリウムとピロ亜硫酸ナトリウムの水溶液を加えて調合する。灰化した後、残留物を水に溶解し、HPLC に注入して、2 カラム系で成分を分離し、UV によるヨウ素の定量を行う。この方法による試料の検出限界は 0.07～1,060 μg/g(実測値の範囲)、回収率は 87～97%である(Andersson & Forsman, 1997)。

糞便：試料を乾燥して微粉砕し、硝酸/フッ化水素酸で消化し、塩化ナトリウム/硝酸溶液で処理した後、ICP-AES 分析にかける。この方法による試料の検出限界は 0.1 μg/mg、回収率は 88～90%である(Que Hee & Boyle, 1988)。

糞便：試料を乾燥して微粉砕し、塩素酸で消化し、亜ヒ酸を加えた後、ヒ素–セリウム触媒分光光度計にかけて自動分析する。この方法による試料の検出限界は 0.01～0.06 μg/試料（試料重量 20～30 mg）、回収率は 77～101%である（Benotti & Benotti, 1963; Benotti et al., 1965）。

母乳：試料とアセトニトリルを 1:2 の割合で混合して、遠心分離する。上清を乾燥して、アセトニトリル水溶液に溶解し、1 mL を分取して、2-ヨードソ安息香酸（2,6-ジメチルフェノールを含むリン酸緩衝液中）で誘導体化する。HPLC-UV で分析する。この方法による試料の検出限界は 0.5 μg/L、回収率は 97.6～102.4%である（Verma et al., 1992）。

組織（全般）：組織をホモジナイズし、水酸化ナトリウムとピロ亜硫酸ナトリウムを加える。この溶液を灰化し、水で再溶解し、分取して HPLC に注入する。カラム分離した後、UV 分光法で分析する。この方法の検出限界は、組織の種類により異なるが、0.07 μg/g 以上で、回収率は、87～97%である（Andersson & Forsman, 1997）。代わりに、電気化学的検出器を使用してもよい。

4. ヒトおよび環境の曝露源

ヨウ素は、地殻中に自然に存在する構成物質の一つである。ハロゲン元素の中では最も存在量が少ない（Straub et al., 1966）。地殻中のヨウ素の濃度は平均で約 0.5 mg/kg（堆積岩中で最高 380 mg/kg）である。海水中の濃度は 45～60 μg/L、大気中の濃度は 10～20 ng/m^3 である（海岸からの近さと土壌の性質により異なる）。

大気中のヨウ素には、自然起源のものと人為的活動によって放出されたものの両方がある。地表のヨウ素の主な供給源は、海面からのヨウ素の揮発（海藻類から放出される有機ヨウ素の蒸気など）である（Laturnus, 2001; Mäkelä et al., 2002）。大気中のヨウ素の総重量は約 4 × 10^7 kg、平均濃度は 10～20 ng/m^3 である（Whitehead, 1984）。ヨウ素が海洋から大気へ移行するその他のメカニズムの 1 つに、光化学的酸化すなわちオゾンによる酸化があり、この反応によって、ヨウ化物はヨウ素に変化する（NCRP, 1983; Whitehead, 1984）。別のメカニズムに、大気中のヨウ素の沈着があり、生物学的代謝によってヨウ素やヨウ化物からヨウ化メチルなどのヨウ化アルキルが生成される。大気中では、ヨウ化物が光分解を受けて、メチルラジカルとヨウ素ラジカルに分離し、その結果、ヨウ素元素や他の形態の無機ヨウ素（HI、HOI、INO_2、$IONO_2$、OIO など）が生成され得る（Chameides & Davis, 1980; Cox et al., 1999; Vogt et al., 1999）。海洋中から大気中へのヨウ素の移行（年間約 1.3～2.0 × 10^9 kg）には、ヨウ化物の光分解が重要な役割を果たしていることが示唆されている（USNRC, 1981;

Rasmussen et al., 1982; Whitehead, 1984)。

化石燃料の燃焼によっても、ヨウ素の大気中への移行が起こる。ヨウ素は、石炭には平均で約 4 mg/kg、石油には平均で 1 mg/kg 含まれていることが報告されている(Chameides & Davis, 1980)。地球全体の石炭や石油の消費が現在のレベルで推移すると、ヨウ素が石炭や石油から大気中に移行する量は、21 世紀に入って数年後には、年間 5×10^5 kg になると予測される。

岩石の風化、火山活動、植物の腐食、降雨に沈着したヨウ素、人的活動は、いずれも、ヨウ素を土壌に沈着させる。土壌に含まれるヨウ素の濃度は、全世界平均 5 mg/kg である(Whitehead, 1984)。岩石の風化は、土壌中へのヨウ素の蓄積にほとんど関係ないとする研究者も多いが(Goldschmidt, 1958; Whitehead, 1984; Fuge, 1987)、一方、ヨウ素の蓄積への寄与の程度は、岩石によって異なるとする研究者もいる。岩盤が主に火成岩で構成されている地域は、岩盤が主に堆積岩(火成岩よりヨウ素含有量の高い)で構成されている地域よりも、岩石の風化によってヨウ素が土壌中に蓄積する程度が、はるかに少ないと予想される(NAS, 1974; Whitehead, 1984; Cohen, 1985)。

土壌中のヨウ素濃度は、0.1～150 mg/kg と、非常にばらつきがある。一般的に、土壌中のヨウ素の含有量は、その土壌の由来となる岩石中の含有量より高い。土壌中のヨウ素の大部分は、大気に由来し、突きつめると海洋環境に由来している。したがって、土壌中のヨウ素濃度は、海から遠いほど低く、この濃度勾配は、ヨウ素欠乏症の罹患率と整合している(Fuge, 2005)。

石炭と石油の燃焼排煙から放出されるヨウ素は、最終的に土壌中に移行して、世界中で年間 4×10^5 kg のヨウ素が土壌に付加されていると予想される。

農業活動では、主に動物の排泄とヨウ素を含有する肥料と農薬の使用により、ヨウ素が土壌中に付加される。家畜の糞便には 1 kg あたり 10 mg ものヨウ素が含まれ、尿には 1 L あたり最大で 4 mg のヨウ素が含まれていることがある。チリ硝石を含有する肥料には、1 g あたり 80 μg(0.08 mg/kg)ものヨウ素が含まれ、リン鉱石に由来する過リン酸と化成肥料には、1 g あたり最大で 26 μg(0.026 mg/kg)のヨウ素が含まれていることがある(Whitehead, 1979)。ヨウ素を含有する除草剤(オクタン酸イオキシニルなど)や殺真菌剤(ベノダニルなど)も、ヨウ素を土壌に付加するが、その程度はかなり低い(White-head, 1979, 1984)。

ヨウ素の世界生産量は、2003 年は推計 20,900 トンであった。その用途の内訳は、X 線造影剤(23%)、酢酸の触媒的製造や他の化学物質の製造(17%)、ヨードフォール(ヨウ素の担体として作用する界面活性剤)や殺生物剤(17%)、有機化学製品(12%)、医薬品(8%)、ナイ

ロン(6%)、動物用飼料サプリメント(5%)、除草剤(4%)、ヒト用栄養剤(8%)となっている。この他にも、電池、高純度金属、インク・着色剤、実験用試薬、潤滑剤、写真用化学薬品、トール油の安定剤、ヨード化油、自動車燃料などに小規模に使用されている(Lyday, 2004)。健康産業では、ヨウ素は、消毒剤や殺生物剤として、石けん、包帯、医薬品の製造や、浄水に使用される。世界食塩ヨウ素添加計画(訳注：原文"Universal Salt Iodization project"の定訳は和訳時には得られていない)計画を受けて、食卓塩へのヨウ素添加が行われており、ヨウ素添加塩を使用している世帯は全世界で 70%に及んでいる(CDC, 2003)。

ヨウ素は、飲料水の消毒にも使用される(Parfitt, 1999)。地方自治体の排水処理プラントも、地表水中のヨウ素の供給源である。

5. 環境中の移動・分布・変換

環境中のヨウ素の移動、分布、変化は、ひとまとめにして地球規模のヨウ素循環と呼ばれる、一連の複雑な物理的、化学的、生物学的過程を経て起こる。この循環(Figure 1)は、3つの区画群で表すことができ、それぞれの区画群に含まれるヨウ素の量は基本的に定常状態にあり、海洋(大気、深さで分けた 2 つの水層、底質)、陸地(大気、深さで分けた 3 つの土壌層)、陸生生物圏の間をそれぞれの速度で移行する形で相互につながっている。循環の全体的な作用は、ヨウ素を、土壌と海洋の底質から水と大気に移動し、その後、利用できる形で水生と陸生の生物圏全体に戻すことである。

Figure 1 の速度定数により、循環全体を推進しているのは、海水と海洋の大気との間におけるヨウ素のやり取りであることが示されている(USNRC, 1979; Kocher, 1981)。水生生物学的には、海洋表面水にいる藻類とプランクトンによる、ヨウ素酸塩からヨウ化物への還元と、その後の、有機ヨウ素化合物への変換という側面もある(Vogt et al., 1999)。これらの化合物の揮発性が比較的高いことと、直接的な蒸発による損失があることから、一連のヨウ素化合物が海洋大気中に移動することとなる。主要な成分は、ヨウ化アルキル(ほとんどはヨウ化メチル)と、これより少ないがヨウ素分子である。

大気中では、これらのヨウ素化合物のいくつかは、ヨウ素とそのラジカル(I・と IO・)に光化学的に分解され、大気中の気体と反応して、反応性の高い様々なヨウ素の化学種を生成する。その結果、環境によっては、大気中の亜酸化窒素、二酸化窒素、オゾンの変換が起こる。オゾンの変換では、触媒として I・を使用する形で、酸素が生成される。ヨウ素化合物は、また、エアロゾルや水滴と反応してヨウ素の陰イオンを生成し、化学種の幅を広げる。

地表水や地下水中へのヨウ素の移行は、主として、沿岸以外の地域では雨水を介して、沿

岸地域では雨水と海のしぶきを介して起こる。この場合、ヨウ化物が水中で酸化されて次亜ヨウ素酸(HOI)になることがあり、さらに、HOI が有機化合物と反応して、飲料水の味と臭いに悪影響を及ぼすことがある(Bichsel & von Gunten, 1999)。一部の飲料水では、ヨウ素の大部分が、海洋における供給源から生じた腐植物質で溶出されたものであることが報告されている(Andersen et al., 2002)。

風化や溶解によって地表に遊離しているヨウ素の量が極めて少なく、地球表面にあるヨウ素の大部分は採取・利用できないため、地球規模のヨウ素の循環は、陸生生物にとって極めて重要である。陸地と陸生生物圏へのヨウ素の移行(1 年あたり 1.0×10^{11} g)は、海洋から遠いほど少なくなり、気体の直接取り込みと、植物と土壌表面への乾性および湿性沈着によって起こる。降雨や降雪による土壌へのヨウ素の湿性沈着量は約 16 g/ha/年、乾性沈着量は約 9.6 g/ha/年と推測されている(Whitehead, 1984)。この沈着により、土壌－植物－ウシー牛乳という経路による移入がもたらされる。この経路には、季節、気温、牧草地の栄養的品質といった構成要素が含まれる(Tracy et al., 1989; Pennington, 1990a)。ヨウ素は、土壌の有機成分(腐植物質など)と反応して、ポリフェノールやチロシン残基とヨード化反応することがある(Whitehead, 1984)。土壌中でも水中でも、pH 値が低下すると、ヨウ化物がプロトン化されて揮発性ヨウ化水素が生成され、ヨウ化物のヨウ素酸塩に対する比率が低下する。

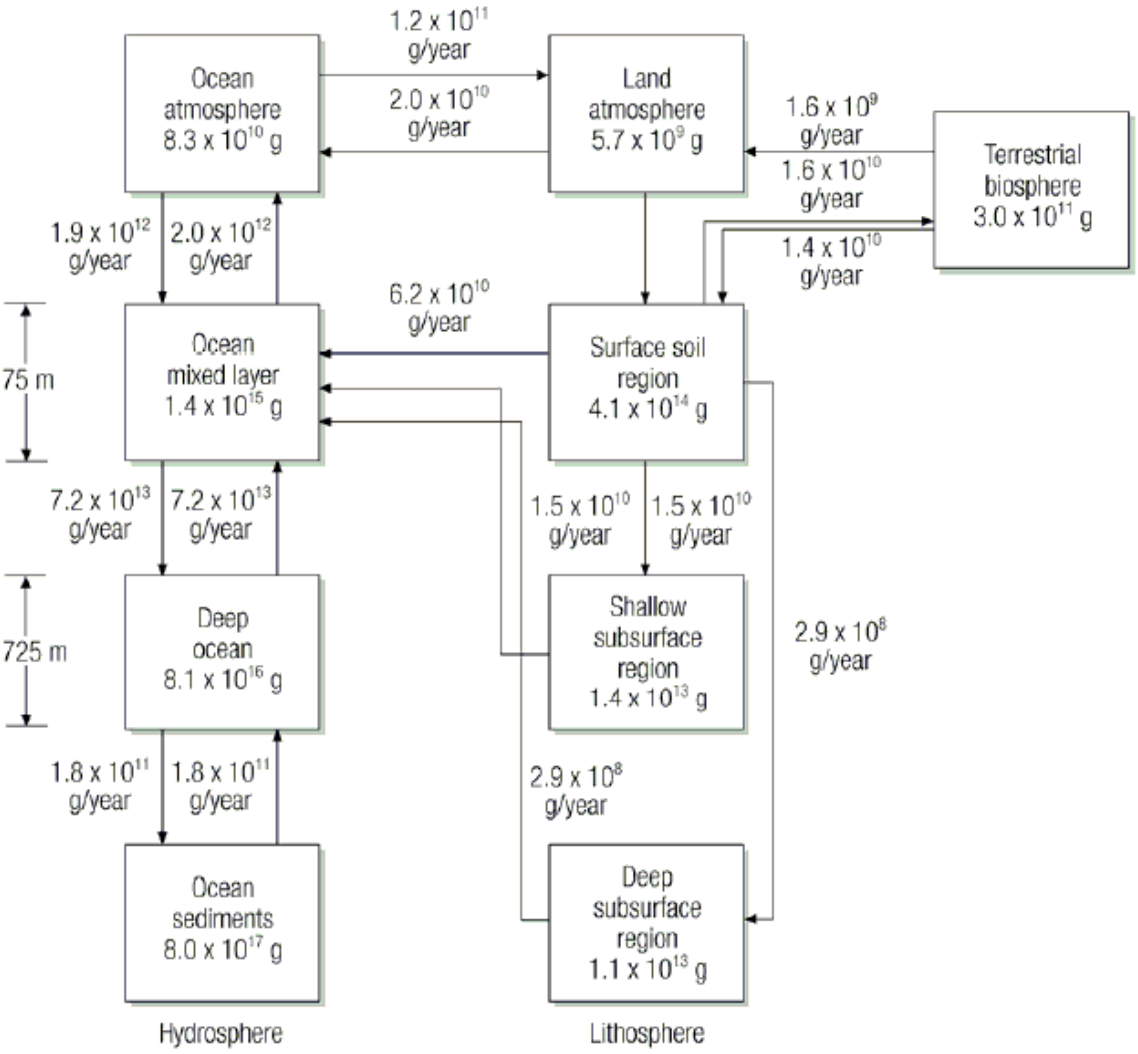


Figure 1. Global iodine cycle (Kocher, 1981).

6. 環境中の濃度とヒトの曝露量

6.1 ヒトにおける必要量

ヨウ素は、生理学的機能を正常に保つ上で不可欠の微量元素である。甲状腺ホルモンの重要な構成成分であり、代謝速度、成長、身体構造の発達、神経細胞の機能と発達の調整に不可欠である。ヨウ素の WHO 推奨摂取量(集団別必要量)は、成人と 13 歳以上の青少年が 150 μg/日、妊娠・授乳中の女性が 200 μg/日、6～12 歳の小児が 120 μg/日、0～59 ヵ月の小児が 90 μg/日である(WHO, 2004a)。

6.2 環境中の濃度

ヨウ素は自然に存在する元素で、地殻中濃度は 0.5 mg/kg である。環境に遍在し、濃度は一般に、陸上大気中が 2～14 ng/m^3、洋上大気中が 17～52 ng/m^3 、海水中が 45～60 µg/L、洋上降水中が 1～15 µg/L、陸上降水中が 0.1～15 µg/L、河川水中が 0.1～18 µg/L、自治体の下水中が 1.0～16 µg/L である。また、火成岩や堆積岩中のヨウ素含有量は 0.2～5.8 mg/kg であり、有機物の豊富な土壌、石炭、頁岩では、この 5～10 倍高くなる（NAS, 1974; USNRC, 1979; ATSDR, 2004）。大気中濃度は、10～20 ng/m^3 で、主に海水の蒸発によるものと考えられている（WHO, 1988; Berthelsew & Thorup, 2002）。

6.3 ヒトの曝露量

ヒトにとっての代表的な曝露源中のヨウ素濃度を、Table 2 に示す。職業曝露に関する具体的なデータは見つからなかったが、ヨウ素は、本書のセクション 4 に示すように、工業環境で様々な用途で使われていることから、職業曝露が起こる可能性は極めて高い。

Table 2. Estimated average concentrations of iodine in typical human exposure media.

Medium	Total iodine	Source
Atmosphere	10–20 ng/m^3	Whitehead (1984)
Drinking-water	0–8 µg/l	FDA (1974)
Freshwater fish	0.003–0.81 mg/kg	Poston (1986)
Ocean fish	0.023–0.11 mg/kg	Poston (1986)
Dairy products	17–55 mg/kg	Pennington (1990a)
Dietary meats	260 ± 70 µg/kg	FDA (1974)
Dietary plants	320 ± 100 µg/kg	FDA (1974)
Iodized salt	76 mg/kg	FDA (1989)

沿岸地域におけるヨウ素の吸入曝露量は、5 µg/日であると推定されている。この推定は、ヨウ素濃度が 0.7 µg/m^3 の沿岸大気に屋外で短時間に曝露され、残りの時間は、ヨウ素濃度が 0～0.74 µg/m^3 の屋内空気に曝露されたと想定したシナリオに基づいて行われた。屋外および屋内で過ごす時間は明記されていない（FDA, 1974）。

ヨウ素の蒸気は、皮膚に浸透することが示されている（Gorodinskiy et al., 1979）。ただし、放射標識された ^{131}I の経皮吸収量は、同じ空気中濃度で曝露した場合に肺から吸収される量の 1～2%でしかない。したがって、日常生活における空気からの総曝露量に占める経皮

吸収量は、それほど多くないと判断される。

一般集団におけるヨウ素の主要な供給源は、食事による摂取である。一般的に、ヨウ素の含有量が最も高い食品は海産物であり（範囲 160～3,200 μg/kg、平均 660 μg/kg）、貝や甲殻類に含まれるヨウ素の平均濃度は、0.798～1.6 mg/kg である。ケルプなどの海藻（1～2 mg/kg）や海塩（最大 1.4 mg/kg）にも、ヨウ素が豊富に含まれている。先進国で、ヨウ化物の供給源として最も重要な食品には、成分無調整乳（平均 27～47 μg/kg）などの乳製品、鶏卵（平均 93 μg/kg）、穀類・穀類製品（平均 47 μg/kg、土壌による）がある。淡水魚（平均 30 μg/kg）、牛・豚・鶏肉（平均 50 μg/kg）、果物（平均 18 μg/kg）、豆（平均 30 μg/kg）、豆以外の野菜（平均 29 μg/kg）も、ヨウ素の供給源となる食品である（WHO, 1996; MAFF, 2000; Souci et al., 2000; EGVM, 2002）。

一部の国では、1950 年代以降、ヨウ素欠乏症の続発性疾患を防止するために、ヨウ素が食卓塩（NaCl）に常に添加され、ヨウ素が食事から適正に摂取されるようになっている。ヨウ素添加塩中のヨウ化物含有量は、ドイツが 15～25 mg/kg のヨウ素（ヨウ素酸カリウムとして）、オーストリアが 20 mg/kg のヨウ素（ヨウ化カリウムとして）、スイスが 25 mg/kg のヨウ素（ヨウ化カリウムとして）と報告されている。調理することで、食品中のヨウ素含有量は減少する。調理法による減少率は、揚げた場合が 20%、焼いた場合が 23%、煮た場合が 58%である（WHO, 1996）。

植物性食品中のヨウ素濃度は、植物の種類、海からの距離、ヨウ素含有肥料の使用の有無によって、かなり異なっている。地表水中のヨウ素含有量が 5 μg/L を上回ることは、めったにないため、飲料水は一般的に、ヨウ素摂取にあまり寄与していない。ヨウ素を含有する食品添加物も、ヒトの食事からのヨウ素摂取量に寄与している可能性がある。乳化剤、安定剤、増粘剤として使用されている、ヨウ化銅（II）（CuI）とヨウ化カリウム（食卓塩中）、アルギン酸、アルギン酸塩には、ヨウ素が 9 mg/kg も含まれていることがあるが、これらの平均摂取量は 1 μg/日で、食事からのヨウ素の総摂取量に寄与する割合は小さいと考えられる（FDA, 1974）。食品カテゴリー別に報告されている、食品からのヨウ素摂取量の推定平均値は、牛乳を除く飲料の 3 μg/日（男女とも）から、肉・肉製品の 84.5 μg/日（男性）および 49.9 μg/日（女性）にわたっている（FDA, 1974）。

水などの飲料中のヨウ素も、食事からのヨウ素摂取量にかなり寄与する可能性があり、ヨウ素摂取において、水道水のヨウ素が重要である国は多い（Hales et al., 1969; Pedersen et al., 1999; Rasmussen et al., 2000; Andersen et al., 2002）。Pedersen et al.（1991）によれば、デンマーク国内の 55 ヵ所で採取された水道水中のヨウ素濃度は、1.0μg/L 未満から 139 μg/L にわたっており、ヨウ素の摂取量に地域差を生じさせている。概して、ヨウ素含有量は、ユトランド半島では低く（中央値 4.1 μg/L）、シェラン島（23 μg/L）などの島々では高かった。デン

マークの地下水中のヨウ素は、帯水層で腐植物質(海底質から浸出してくると考えられる)と結合している(Laurberg et al., 2003)。グリーンランドでは、水道水の大部分は、氷河や雪解け水を水源とする地表水である(Andersen et al., 2002)。

ヨウ素の濃度が、いくつかの食品や栄養補助食品と、英国の「トータルダイエット(全食事)」品目の何例かについて測定された(Lee et al., 1994)。英国の 13 地域で 1990～1992 年の間に 4 回採取された牛乳のヨウ素含有量は 150 μg/kg(範囲：140～310 μg/kg)、対して 1977～1979 年は 230 μg/kg であった。魚と魚加工品中のヨウ素濃度は、110～3,280 μg/kg であった。トータルダイエット調査から推定されたヨウ素の摂取量は、1985 年が 173 μg/日、1991 年が 166 μg/日であった。

2001～2002 年に、米国マサチューセッツ州ボストンで、パン 20 銘柄、牛乳 18 銘柄、乳児用調製粉乳 8 種類のヨウ素含有量の調査が行われている(Pearce et al., 2004)。パンのヨウ素含有量は、3 銘柄では 1 切れあたり 300 μg を超えていたが、これ以外の銘柄では、はるかに少なかった(1 切れあたり平均±SD で 10.1 ± 13.2 μg)。牛乳のヨウ素含有量は、全銘柄で 250 mL あたり少なくとも 88 μg であり、平均が 250 mL あたり 116 ± 221 μg で、250 mL あたり 88 μg から 168 μg にわたっていた。乳児用調製粉乳のヨウ素含有量は、全種類の平均が 150 mL あたり 23 ± 13.78 μg で、種類によって 150 mL あたり 16.2 μg から 56.8 μg にわたっていた。一般的な食品には、ヨウ素含有量に大きなばらつきのあるものがあり、実際のヨウ素含有量が食品のパッケージに表示されている数値と異なっている場合も多い(Pearce et al., 2004)。穀類製品に含まれているヨウ化物には、ヨウ素酸塩を含有する生地改良剤に由来するものがある(European Commission, 2002)。

酪農業では、ヨウ素やヨードフォールが消毒剤や殺菌剤として使用されているため、食事からのヨウ素摂取における牛乳の寄与率が高くなっている。その結果、チーズやアイスクリームにも、生物学的に有意な量のヨウ素が含まれている。ヨウ素は、牛乳には 0.10～0.70 mg/L の濃度で含まれており(Pennington, 1988)、チーズには、425 μg/kg も含まれていることが報告されている(FDA, 1974)。飼料栄養補助剤や、ヨードフォールを成分とする乳頭ディッピング液や乳房洗浄液も、牛乳のヨウ素含有量を上げる要因である(FDA, 1974)。ヨウ素系の乳頭ディッピング液は、ヨウ素を最大 1%含んでおり、使用すると、ヨウ素が皮膚から吸収されて乳に移行し、乳中のヨウ素含有量が有意に上昇することが報告されている(Conrad & Hemken, 1978)。タンク車やタンク、搾乳機の清掃に使われる消毒液のポビドンヨード(ヨウ素分子と、可溶化剤としてポリビニルピロリドンを含有する)には、ヨウ素が 12.5～25 mg/L の濃度で含まれている可能性がある(Pearce et al., 2004)。一部の国では、酪農で使われているヨウ素を、塩素で代替するようになってきている。この動きに加え、医学的な見地から、パンの添加物のヨウ素含有量と塩分摂取量を減らす取り組みによって、食事性ヨウ素の摂取量に減少がみられている(Caldwell et al., 2005a)。

一部の薬物や、ビタミン・ミネラルのサプリメントも、日常的なヨウ素曝露に寄与している。ヨードチンキは、消毒薬として使用されているが、1839 年にフランスで手術に使用されたのが最初であるとされている(Hardman et al., 2001)。ルゴール液などの水性ヨウ素溶液も、殺菌、殺胞子、殺真菌などの消毒作用があるため、消毒薬として使用されている。ヨードフォール〔ヨウ化ナトリウム(NaI)などのヨウ化物の徐放性供給源として機能する界面活性剤の担体と、ヨウ素との複合体〕は、現在、医療分野で幅広く使用されており、特に術後感染の予防に重用されている。

栄養補助食品にはヨウ素が含まれていることが多い。一般的に、ヨウ化カリウムとして含まれており、メーカーによっては、1 日 300 µg を摂取することを推奨している。

ヒトの母乳に含まれる安定ヨウ素の正常濃度について、国際放射線防護委員会(ICRP)は 20～150 µg/L(平均 70 µg/L)(ICRP, 1975)、米国医学研究所(IOM)は 110 ± 40 µg/L と報告している(IOM, 2000)。1980 年代の各国の値は、旧ドイツ民主共和国が 12 µg/L、イタリアが 27 µg/L、フランスが 95 µg/L、米国が 178 µg/L(中央値)で、700 µg/L という高い値も報告されている(Guswurst et al., 1984)。より最近の調査では、1990 年代のドイツにおける母乳中のヨウ素濃度は、1992 年が 36 µg/L、1994 年が 86 µg/L、1995～1996 年が 95 µg/L と報告されている(Meng & Schindler, 1998; European Commission, 2002)。1990 年代初めのスペインにおける調査では、平均 100 µg/L と報告されている(Ares et al., 1994)。

母乳を与えている母親は、一般に、1 日あたり 500～800 mL(平均 780 mL)の母乳を生成しており(SCF, 1993)、母乳中のヨウ素濃度と、この数値を掛けることにより乳児の曝露量を評価することができる。

母乳中へのヨウ素の分泌量については、セクション 7.4 で述べる。

米国人の食事からのヨウ素摂取量については、CDC が、米国国民健康栄養調査(NHANES)によって綿密な追跡を行っている。ヨウ素の摂取量は、初回調査の 1971～1974 年が 320 ± 6 µg/L、第 3 回調査の 1988～1994 年が 145 ± 3 µg/L と、この間、大幅な減少傾向がみられている。その後、ヨウ素の摂取量は、2001～2002 年が 167.8 ± 10 µg/L と、減少傾向には歯止めがかかっている(Caldwell et al., 2005a)。ヨウ素のサプリメントもヨウ素の重要な供給源であり、摂取している人は多い。NHANES III(Hollowell et al., 1998)によると、米国では、栄養補助食品によるヨウ素摂取量の中央値が、男女とも、成人 1 人あたり 140 µg であった。また、1986 年は、米国人の約 12～15%がヨウ素のサプリメントを摂取していた(IOM, 2001)。FDA による調査の結果、米国の成人における 1 日あたりのヨウ素摂取量の中央値は、男性が 240～300 µg、女性が 190～210 µg であることと、あらゆる世代区分と性別において 95 パーセンタイルで最も高い摂取量は、サプリメントを除き、1.15 mg/日であること

が示唆されている(IOM, 2001)。

食事性ヨウ素の摂取量は、地理的な条件によって異なる。欧州各国では、ヨウ素の摂取状況の評価に、尿中ヨウ素濃度が用いられている(ICCIDD, 2003)。調査が行われた 13 ヵ国で見ると、38 μg/L という低い数値から、160 μg/L という高い数値まで、尿中ヨウ素濃度には大きな幅がある。また、一部の国では、国内でも尿中ヨウ素濃度に大きな地域差があり、例えば、デンマークでは 10〜38 μg/L、スペインでは 50〜100 μg/L、ギリシャでは 84〜160 μg/L であった。オランダは 155 μg/L、スイスは 115 μg/L、イギリスは 141 μg/L であり、これらの国と、ギリシャの一部地域のヨウ素の摂取状況は適切であった。ベルギーは 80 μg/L、ドイツは 83〜99 μg/L、フランスは 83 μg/L、ハンガリーは<100 μg/L で、これらの国のヨウ素摂取状況は、わずかに不十分であると評価された。オーストリアは 98〜120 μg/L、ポーランドは>100 μg/L、スウェーデンは>100 μg/L で、これらの国のヨウ素摂取状況は、適正であると評価された。

WHO、UNICEF、ICCIDD では、ヨウ素の 1 日あたりの適正摂取量として、就学前の小児(生後 0〜59 ヵ月)で 90 μg、学齢期の小児(6〜12 歳)で 120 μg、成人(12 歳超)で 150 μg、妊婦・授乳婦で 200 μg を推奨している(WHO/UNICEF/ICCIDD, 2001; WHO, 2004a)。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

ヨウ素による甲状腺の生理学的調節は複雑であり、ヨウ素量と投与速度に左右される生化学的・生理学的な数段階のフィードバック機構が関与している。

7.1 吸収

ヨウ素分子は、肺や消化管から吸収されやすいことが報告されている。ボランティアに放射性ヨウ素(I_2 蒸気として)を吸入させた試験では、吸入されたヨウ素は、ほぼ全量が気道から消失し、半減期は約 10 分であった(Black & Hounam, 1968; Morgan et al., 1968)。吸入されたヨウ素の多くが、粘液線毛クリアランスによって、消化管に移行した。吸入されたヨウ素が比較的速く吸収されることは、マウス、ラット、イヌ、ヒツジを用いた試験で裏づけられている(Willard & Bair, 1961; Bair et al., 1963)。

蒸気やエアロゾルの形で吸入されヨウ素の無機化合物も、急速に吸収される。ヨウ化ナトリウムの微粒子(エアロゾル)を吸入させたサルでは、吸入されたヨウ化ナトリウムの半減期は約 10 分であった(Thieblemont et al., 1965; Perrault et al., 1967)。放射性ヨウ素を、ヨウ

化ナトリウムかヨウ化銀のいずれかのエアロゾルとして吸入させたマウスとヒツジの試験（Willard & Bair, 1961; Bair et al., 1963）と、^{131}I を含有する塩化セシウムのエアロゾルに曝露させたラットとイヌの試験（McClellan & Rupprecht, 1968; Thomas et al., 1970）でも、ヨウ素が肺から比較的速く吸収されることが示されている。

水溶性塩の形で摂取されたヨウ素は、多くの場合、消化管から 100%吸収される。摂取された無機ヨウ素と無機ヨウ素酸塩は、腸でヨウ化物に還元され、ほぼ完全に小腸で吸収される。甲状腺機能が正常な成人 7 名を対象にした曝露試験では、単回経口摂取されたトレーサー量の ^{131}I のうち、1%未満が便から検出された。このことから、摂取された放射性ヨウ素の吸収率は 100%に近いことが示唆される（Fisher et al., 1965）。また、甲状腺機能が正常な別の成人 20 名を対象にした曝露試験では、ヨウ化カリウムが 13 週間連日摂取され、ヨウ素の 1 日の尿中排泄量が、1 日の推定摂取量の約 80～90%であった。よって、このことからも、ヨウ素の吸収率は 100%に近いことが示唆される（Fisher et al., 1965）。さらに別の、健康な成人 9 名を対象にした急性曝露試験では、単回摂取されたトレーサー量の放射性ヨウ素のうち、97%が尿中と甲状腺中に移行し、一方、安定ヨウ化物（化合物の詳細な記載なし）を摂取した 2 名でも、同様の結果が得られている（Ramsden et al., 1967）。近年の試験では、便中排泄率が 1～2%であることが報告されている（Larsen et al., 1998; Hays, 2001）。

放射性ヨウ素の経口投与後 24 時間における甲状腺での取り込み量を見ると、ヨウ素の消化管からの吸収は、小児、青年、成人で同様であると思われる（Oliner et al., 1957; Van Dilla & Fulwyler, 1963; Cuddihy, 1966）。ただし、新生児の経口投与による取り込み量は、月齢の高い乳児や成人よりも低いことが示されており、可溶性の高い化学形態を除いて、取り込み量は 2～20%であると推定されている（Ogborn et al., 1960; Morrison et al., 1963; ICRP, 1996）。

食品中のヨウ素は、ほぼ完全に吸収されるようである。健康な成人女性 12 名を対象に行われた食事バランス試験では、170～180 μg/日の用量で 7 日間の摂取が 2 回行われ、1 日の摂取量の 96～98%が尿中に排泄された。このことから、投与量のほぼ全量が吸収されることが示唆される（Jahreis et al., 2001）。牛乳中のヨウ素もほぼ完全に吸収されることが示されている（Comar et al., 1963; Cuddihy, 1966）。ドイツ人の健康な成人女性 12 名を対象にした 2 期の食事バランス試験で、乳製品の多い通常の食事で摂取されたヨウ素の生物学的利用率が示されている。ヨウ素の平均摂取量は、固体食品の場合は 175 ± 10 μg/日、液体食品の場合は 27 ± 15 μg/日であった。牛乳と乳製品は、主要なヨウ素供給源（37%）であった。ヨウ素は主に、尿（89%）（171 ± 45 μg/日）と、便（11%）（20 ± 11 μg/日）に排泄されていた。ヨウ素の差し引きは、約+5%であった。

ヒトを対象とした試験（Harrison, 1963）で、放射性ヨウ素 ^{131}I をヨウ化カリウムまたはヨウ

素分子として局所塗布し、ヨウ素の経皮吸収が調べられている。この試験の一部として、各被験者の片方の前腕の 12.5 cm^2 の範囲に、トレーサー濃度(極低濃度)の $K^{131}I$ の水溶液が塗布され、3 日間の累積尿中放射能を指標として測定したところ、吸収率は約 0.1%と推定された。また、この試験のもう一部として、被験者の女性 2 名に、同様に、トレーサーの $^{131}I_2$ の水溶液を、$^{127}I_2$ の担体 0.1 mg とともに局所塗布したところ、吸収率は、塗布された量の 0.06～0.09%と推定された。また、同じ試験で、12.5 cm^2 の範囲の皮膚を、ヨウ素の蒸気に 30 分間または 2 時間曝露したところ、吸収率は、蒸気中に含有される $^{127}I_2$ の担体の量によって異なることがわかった。担体の量が最も低い(約 0.8 mg を皮膚に塗布)場合の ^{131}I の吸収率は、2 時間曝露の後に皮膚上にあった放射能の 1.2%であった。この結果は、Gorodinskiy ら(1979)が、男性ボランティア 7 名の全身の皮膚を、低濃度(約 4 Bq/L)の ^{131}I ガスに、吸入から防護しながら 4 時間曝露させた試験の結果によって裏づけられている。^{131}I の甲状腺への蓄積量が、経皮取り込み量の指標として使用された。この結果を、これまでの吸入試験の結果と比較して、同等の空気中濃度の場合、経皮吸収率は、吸入による取り込み量の 1～2%であることが明らかにされた。

7.2 分布

吸収されたヨウ素の体内分布は、どのような経路で無機ヨウ素に曝露されたかに関係なく、同様である。放射標識されたヨウ素をヨウ化ナトリウムとして、トレーサー濃度でヒトに経口摂取させた曝露試験では、約 20～30%のヨウ素が甲状腺に分布し、約 30～60%が約 10 時間で尿中に排泄された。$Na^{132}I$ をトレーサー濃度で経口摂取させた場合も、本質的に同じ結果が得られている(Morgan et al., 1967a,b)。放射性ヨウ素を I_2 として、トレーサー濃度でボランティアに吸入させた試験でも、同様の結果が示されている(Black & Hounam, 1968)。ヨウ化ナトリウムの微粒子(エアロゾル)を吸入、またはヨウ化物を経口摂取させたサルでも、同様の結果が得られている(Thieblemont et al., 1965; Perrault et al., 1967)。

食事性ヨウ素の吸収量や取り込み量は、喫煙や、チオシアン酸塩、イソチオシアン酸塩、硝酸塩、フッ化物、カルシウム、マグネシウム、鉄が含まれている食品・水の摂取によって減少する(Ubom, 1991)。X 線造影剤、エリスロシンから遊離したヨウ化物、抗不整脈薬のアミオダロン、浄水用錠剤、皮膚・歯科用消毒剤などから、ヨウ素が大量に吸収された場合も、ヨウ素の取り込みが減少して、ヨウ素欠乏症状が起こる(European Commission, 2002)。

ヒトの身体にはヨウ素が約 10～15 mg 含まれており、このうち 70～90%は、甲状腺ホルモンのトリヨードチロニン(T_3)とテトラヨードチロニン(T_4、別名：チロキシン)の合成が行われる甲状腺に含まれている(Stather & Greenhalgh, 1983; Cavalieri, 1997; Hays, 2001)。正常

な血清中ヨウ素濃度は 50～100 μg/L で、約 5%が無機的形体、95%有機的形体で、主に T_3 と T_4 として存在する（Wagner et al., 1961; Fisher et al., 1965; Nagataki et al., 1967; Sternthal et al., 1980）。

ヨウ化物は、ヨウ化物を蓄積する特殊な輸送メカニズムを持つ組織（甲状腺、唾液腺、胃粘膜、脳室脈絡叢、乳腺、胎盤、汗腺など）を除いては、主に細胞外液に限局して存在する（Brown-Grant, 1961）。

ヨウ化物の血清中濃度は、一般的に 5～15 μg/L であり、細胞外液量を約 17 L と仮定すると、細胞外液に含まれるヨウ化物の総含有量は 85～170 μg である（Cavalierei, 1997; Saller et al., 1998）。甲状腺中のヨウ化物濃度は、通常、血清中の 20～50 倍であるが、下垂体前葉から TSH が放出され、甲状腺が刺激されると、血中の 100 倍を超える。甲状腺中のヨウ化物濃度が、血中の 400 倍を上回った例も報告されている（Wolff, 1964）。甲状腺濾胞内に能動輸送されたヨウ化物は、酸化されてヨウ素分子になり、コロイド中のサイログロブリンのチロシン残基に結合して、甲状腺ホルモンの T_3 と T_4 と、その様々な合成中間体と分解産物が生成する。ヨウ化物の甲状腺への取り込み量は、ヨウ化物の摂取量に左右され、ヨウ化物の摂取量が減少すると、甲状腺への取り込み率は上昇する（Delange & Ermans, 1996）。

甲状腺ホルモンは脂溶性であり、胎盤関門を通過できる。そのため、一般的に、ヨウ素への母体曝露によって、胎児の甲状腺ホルモンへの曝露が起こる（ICRP, 2001）。ヒトでは、胎児の甲状腺へのヨウ化物の蓄積は、妊娠 70～80 日目頃から始まり、甲状腺濾胞の発達より前に起こる（Evans et al., 1967; Book & Goldman, 1975）。胎児のヨウ素取り込み量は、胎児の甲状腺の発達とともに増加し、妊娠 6 ヵ月くらいでピークに達する（Aboul-Khair et al., 1966; Evans et al., 1967）。

ヨウ化物の甲状腺への取り込み率は、出生後 10 日以内の新生児では、成人に比べて 3～4 倍高いが、生後約 10～14 日で、成人と同じレベルに低下する（Van Middlesworth, 1954; Ogborn et al., 1960; Fisher et al., 1962; Kearns & Philipsborn, 1962; Morrison et al., 1963）.

7.3 代謝

無機ヨウ素に曝露された経路が異なっていても、吸収されたヨウ素の代謝は同様である。摂取されたヨウ化ナトリウムも、吸入されたヨウ化メチル（CH_3I）やヨウ素分子も、急速にヨウ化物に変換されるようである（Morgan & Morgan, 1967; Morgan et al., 1967a,b, 1968; Black & Hounam, 1968）。ただし、ヨウ素とヨウ化物では、消化管における代謝の副産物が異なっている可能性があることが示唆されており、報告されている試験結果に違いがみら

れる要因である可能性がある(Sherer et al., 1991)。

甲状腺ホルモンの合成に関与する代謝の過程は、次のようなメカニズムによっている。ヨウ化物イオンが、能動輸送によって、血中から甲状腺濾胞細胞の細胞質ゾルに運ばれる。同時に、濾胞細胞では、約 5,000 個のアミノ酸(このうち、100 個以上がチロシンであり、ヨウ素化の部位となる)が含まれる高分子量の糖タンパク質であるサイログロブリンが合成されている。合成されたサイログロブリンは、開口分泌によってコロイド内に輸送される。負の電荷を帯びたヨウ素原子(I^-)は、チロシンに結合できないため、このヨウ素イオンは、ペルオキシダーゼの作用で I_2 に変換されてから、コロイド中に放出され、サイログロブリンのチロシン残基と結合する。ヨウ素が、コロイド中のサイログロブリンのチロシン残基と結合すると、モノヨードチロシン(T_1)が生成し、さらに第 2 のヨウ素化によって、ジヨードチロシン(T_2)が生成する。次の段階で、2 個の T_2 分子が結合して T_4 が生成し、または 1 個の T_1 と 1 個の T_2 が結合して T_3 が生成する。最終的に、コロイド小滴が、飲作用によって再び濾胞細胞内に入り、リソソームと合体し、サイログロブリンが分解されて、T_3 分子と T_4 分子が放出される。 T_1 と T_2 も放出されるが、この 2 つは脱ヨウ素化され、放出されたヨウ素は、再利用されてさらに T_3 と T_4 が合成される。T_3 と T_4 は脂溶性であるため、細胞膜を通過、拡散して血中に入り、両方とも 99%以上が、血中の輸送タンパク質(主に、チロキシン結合グロブリン)と結合する。この過程は、下垂体前葉から分泌される甲状腺刺激ホルモン(TSH)の調節下にあり、TSH は、血中甲状腺ホルモン低値や、代謝速度・体温の低下を受けて、視床下部から放出される甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンに反応して放出される(Guyton & Hall, 1996)。

甲状腺外でのヨウ素の主要な代謝経路は、T_3 と T_4 の異化反応に関与しており、脱ヨウ素化や、チロニンのエーテル結合開裂、チロニンの側鎖の酸化的脱アミノ化と脱炭酸化、チロニンのフェノール性ヒドロキシル基のグルクロン酸抱合と硫酸抱合などが起こる。T_4 の T_3 への脱モノヨウ素化は、T_4 よりホルモン効力が大きい末梢の T_3 の主要な生成源であると同時に、3,3′,5-トリヨード-L-チロニンの主要な生成源であり、ヒトでは T_4 の総代謝回転の約 80%を占める(Engler & Burger, 1984; Visser, 1990)。ヨードチロニン脱ヨウ素酵素も、T_4 と T_3 の不活性化を触媒する(Darras et al., 1999; Peeters et al., 2001)。脱ヨウ素化は、脱ヨウ素酵素によってセレン依存的に触媒される。

ヨードチロニンのアラニン側鎖の酸化的脱アミノ化と脱炭酸化が、T_3 と T_4 の代謝回転全体に占める割合は、それぞれ約 2%と 14%である(Braverman et al., 1970; Gavin et al., 1980; Pittman et al., 1980; Visser, 1990)。この 2 つの反応を触媒する酵素の特性は、十分に明らかにされていない。

肝臓では(おそらくは他の組織でも)、ヨードチロニンのフェノール基の硫酸抱合が起こる。

ヒトの肝臓では、この反応はフェノール性アリール硫酸転移酵素によって触媒される（Young, 1990）。フェノール環にヨウ素鎖を 1 つ持つヨードチロニンは、硫酸化され易く（Sekura et al., 1981; Visser, 1994）、硫酸化産物は脱ヨウ素化される。

肝臓では（おそらくは他の組織でも）、ヨードチロニンのフェノール性ヒドロキシル基のグルクロニド抱合も起こる。ヒトでは、ヨードチロニンの抱合に関与するグルクロン酸転移酵素は、まだ確認されていないが、ラットでは、ミクロソームビリルビン UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）、*p*-ニトロフェノール UGT、アンドロステロン UGT などの酵素の存在が示されている（Visser et al., 1993）。

通常の条件におけるヨードチロシンの代謝経路として、エーテル結合の開裂もあるが、小規模である。ただし、この代謝経路によって、高用量の T_4 の投与患者または重篤な細菌感染症患者の血清からジヨードチロシンが検出される理由が説明できる（Meinhold et al., 1981, 1987, 1991）。

7.4 排泄と移行

ヒトでは、ヨウ素の主要な排泄経路は尿であり、主にヨウ化物として排泄される（Bricker & Hlad, 1955; Walser & Rahill, 1965）。吸収されたヨウ素の排泄のうち、尿中に排泄される分は 97%を上回り、便中に排泄されるのは 1～2%である（Larsen et al., 1998; Hays, 2001）。ただし、腎臓で濾過されたヨウ化物がすべて尿中に留まるわけではない。放射性ヨウ素の濃度が定常状態にある場合、放射性ヨウ素の腎血漿クリアランスは、糸球体濾過率の約 30%で、ヨウ素が尿細管から再吸収されることが示唆される（Vadstrup, 1993）。イヌを用いた放射性ヨウ化物の腎クリアランスに関する試験でも、ヨウ化物の尿細管再吸収の証拠が得られている（Walser & Rahill, 1965; Beyer et al., 1981）。この再吸収の正確なメカニズムは、あまり明らかになっていない。

T_3 および T_4 のグルクロニド抱合体や硫酸抱合体と、それらの代謝物は、胆汁中に分泌（排泄）される。胆汁中に排泄される T_4 とその代謝物の総量は、T_4 の 1 日あたりの代謝クリアランスの約 10～15%であった（Myant, 1956; Langer et al., 1988）。ラットでは、T_4 クリアランス全体の約 30%をグルクロニド抱合体の胆汁排泄が占め、約 5%を硫酸抱合体の胆汁排泄が占めていることが報告されている。胆汁とともに小腸に排泄された抱合体は、十分に加水分解され、ヨードチロニンが再吸収される（Visser, 1990）。

吸収されたヨウ素は、母乳、唾液、汗、涙、呼気中にも移行・排泄され得る（Cavalieri, 1997）。放射性ヨウ素（^{123}I）をトレーサー量で投与した成人患者では、4 時間にわたってト

レーサー量の約 0.01%が涙から回収され、投与後 1 時間で活性のピークが認められている（Bakheet et al., 1998）。放射能は、曝露後 24 時間の涙中からも検出されている。ヒトでは、ヨウ素の唾液中への排泄も報告されているが（Brown-Grant, 1961; Wolff, 1983; Mandel & Mandel, 2003）、総ヨウ素排泄量に占めるこの経路で排泄されるヨウ素の量は、おそらく極わずかであると思われる。激しい身体活動中は、汗中にも検出可能な量のヨウ化物が排泄されることがある（Mao et al., 2001）。

ヒトにおけるヨウ化物の母乳中への移行については、相当量報告されており、本 CICAD のセクション 6.2 で考察されている（Hedrick et al., 1986; Spencer et al., 1986; Dydek & Blue, 1988; Lawes, 1992; Robinson et al., 1994; Rubow et al., 1994; Morita et al., 1998）。体内に取り込まれたヨウ素 ^{131}I の母乳中への移行係数（^{131}I の摂取速度に対する母乳に含まれている定常状態のヨウ素 ^{131}I の濃度の比）は、0.12 日/L（低移行群が 0.043 日/L、正常移行群が 0.37 日/L）と推定されている（Simon et al., 2002）。吸収されたヨウ化物が母乳中に移行する割合は、甲状腺の状態とヨウ化物の摂取量の両方によるところが大きく、甲状腺機能が低下した状態では、この割合は大きくなる。授乳期にトレーサー量の $Na^{123}I$ を経口投与された甲状腺機能亢進症の女性で、5.5 日間に投与量の約 2.5%が母乳に移行したことが報告されている（Morita et al., 1998）。また、別の甲状腺機能亢進の女性では、経口投与量の約 2.6%が母乳中に移行したことが報告されている（Hedrick et al., 1986）。一方、甲状腺機能低下症患者では、$Na^{123}I$ を経口投与したところ、41 時間で放射性ヨウ素の 25%が母乳中に移行したことが報告されている（Robinson et al., 1994）。

ヒトにおける母乳からの曝露については、セクション 6.4 で述べたとおりである。

吸収されたヨウ素の全身排泄半減期は、健康な成人で約 31 日と推定されているが、個人差がかなりあることが示されている（Van Dilla & Fulwyler, 1963; Hays, 2001）。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 短期曝露

Sprague-Dawley ラットの雌を用いて、様々なヨウ素塩の影響を調べた試験が 3 段階で行われた（Cantin, 1967）。第 1 段階では、1 群あたり 10 匹のラットに、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化アンモニウム（NH_4I）、またはヨウ化マグネシウム（$MgI_2 \cdot 8H_2O$）が、0（対照群）、0.81、または 0.99 mg/kg 体重/日の用量で、1 日 2 回、9 日間投与された。第 2 段階では、10 匹を食餌制限下に置き、その体重を、別群の 20 匹（ヨウ素にして 0.99 mg/kg 体重/日に相当する濃度のヨウ化ナトリウムを 9 日間投与された）の体重と等しくした。第

2 段階では、10 匹からなる対照群を設けた。第 3 段階では、対照群 10 匹と、甲状腺・上皮小体切除群 10 匹、上皮小体切除群 10 匹との比較が行われた。第 3 段階に用いた全個体に、切除手術後 5 日間、ヨウ素が 0.81 mg/kg 体重/日の用量で 15 日間投与された。ヨウ化物を投与された個体には、全身紅斑が認められたが、甲状腺・上皮小体切除群では完全に消失し、上皮小体切除群では顕著に消失した。いずれのヨウ化物投与群でも、強度がほぼ等しい筋痙攣が認められ、2 日目までにはっきりわかるようになり、時間経過とともに増強した。第 1 段階でヨウ化ナトリウムを投与された個体は、全数に重度の筋固縮が認められ、半数が死亡した。死亡した全個体に、死亡前に努力性呼吸が認められている。死亡率が最も高かったのは、ヨウ化マグネシウム投与群であった。顕著な病変が、肋間筋、四頭筋、上腕三頭筋に、比較的軽度の病変が、前肢と後肢の筋肉、殿筋、喉頭内在筋に認められている(Cantin, 1967)。

8.2 中期曝露

自己免疫性甲状腺炎に遺伝的感受性のある BB/Wor 系ラットの離乳仔に、ヨウ化物を 0.05%の濃度(約 85 mg/kg 体重/日)で 8 週間飲水投与した試験で、自己免疫性甲状腺疾患の発生率が上昇したことが報告されている。この自己免疫性疾患は、甲状腺のリンパ球浸潤を特徴とし、1 ヵ月齢のヨウ化物曝露群では 35 匹中 27 匹(77%)に認められた。ヨウ化物曝露群では、甲状腺重量と抗サイログロブリン抗体値の有意な上昇も認められている(Allen et al., 1986)。胸腺切除してリンパ球性甲状腺炎の発生率を高めた Buffalo 系ラット(Sprague-Dawley 系ラットの 1 つ)に、ヨウ化物を 0.05%の濃度で 12 週間飲水投与した試験(平均用量は約 70 mg/kg 体重/日)で、リンパ球性甲状腺炎の発生率の著しい増加とともに、サイログロブリンに対する抗体の血清力価の上昇と血清 TSH 値の上昇も認められている(Allen & Braver-man, 1990)。

Cornell C 系(CS)ニワトリに、通常の食餌摂取と、ヨウ素を 0、2、20 mg/dL の濃度で 10 週間飲水投与した試験で、甲状腺のリンパ球浸潤が調べられた。サイログロブリン、T_3、T_4 の自己抗体価も測定された。サイログロブリン、T_3、T_4 の各自己抗体価は、ヨウ素投与群で増加し、甲状腺のリンパ球浸潤の程度が用量依存的に増加した。ヨウ素は、試験された濃度での 4 週間曝露では、甲状腺機能低下症を引き起こさなかった(Bagchi et al., 1985)。

Wistar ラット(1 群あたり 36 匹)の雄を用いた試験では、投与群にヨウ化ナトリウムが 0.0635 mg/kg/日の用量で、21 日間飲水投与された(対照群は水道水)。甲状腺・上皮小体切除群を設けて、正常ラットとその影響が比較された。ヨウ素を投与したラットにおいては、甲状腺・上皮小体切除群は、対照群よりも、平均体重が有意に低かった(Krari et al., 1992)。

Wistar ラットの雌に、ヨウ素が、0.015、0.077、0.15、0.23 mg/kg 体重/日に相当する用量で、10 週間混餌投与された試験で、高用量の 2 群は、最低用量群よりも甲状腺が有意に大きく、甲状腺の大きさに用量依存的な増加が認められた。サイログロブリン抗体の生成にも、用量依存的な増加が認められている(Fischer et al., 1989)。

甲状腺炎が起きやすい BB/W ラット 25 匹を、出生前と出生後にヨウ素に曝露した試験では、ヨウ素が 0、0.059、59 mg/kg 体重/日に相当する用量で、約 12 週間飲水投与された。出生前には母体の飲水を介して、それから出生後の飲水により 12 週間投与された(Li & Boyages, 1994)。その結果、リソソーム数と脂肪滴数の増加が、曝露群で、特に高用量群で認められた。また、曝露群では、甲状腺細胞に、粗面小胞体の拡張と、クリステの崩壊を伴うミトコンドリアの膨化も認められている。変化はすべて、高用量群の方が高頻度に認められている(Li & Boyages, 1994)。

ブタ 62 匹(1 群あたり 7〜8 匹)を、様々な濃度のヨウ素にヨウ素酸カルシウム〔$Ca(IO_3)_2$〕として曝露した試験(Newton & Clawson, 1974)では、ヨウ素が 0、3.41、6.8、13.6、54.6、109、218 mg/kg 体重/日の用量で、97〜111 日間混餌投与された。その結果、体重が、高用量の 2 群で(それぞれ 72.2 kg、55.5 kg)、対照群(91.5 kg)より有意に減少した。これは、曝露群の食餌摂取量が、対照群より有意に減少したことと整合する。甲状腺重量は、対照群では 82.0 mg/kg 体重であったが、全ての群で増加し、最高用量群では 237.0 mg/kg 体重であった。曝露群における食餌摂取量の減少が、吸収されたヨウ素の直接の影響であるのか、味覚回避によるものであるのかは、突き止められていない(Newton & Clawson, 1974)。

雌の仔ウシ(1 群あたり 7 匹)に、4 日齢に入ってから、ヨウ素を 0、0.011、0.2、1.0、1.98、3.96 mg/kg 体重/日に相当する用量で、1 日 2 回、5 週間混餌投与した試験で、体重増加が、高用量群(34.3%)では、対照群(38.9%)より有意に抑制された。これは、高用量群の食餌摂取量(0.75 kg/日)が、対照群の食餌摂取量(0.86 kg/日)より減少したことに整合する。ヘマトクリット値も、高用量群で対照群より減少した。鼻汁や流涙などの臨床徴候が、1.98 mg/kg 群(7 匹中 5 匹)と 3.96 mg/kg 群(7 匹中 7 匹)に認められている(Jenkins & Hidiroglou, 1990)。

Buffalo 系ラット(Sprague-Dawley 系ラットの 1 つ)で、新生仔の胸腺切除により、リンパ球性甲状腺炎の自然発生率が増加したことが報告されている(Noble et al., 1976)。胸腺を切除した Buffalo 系ラットを用いた曝露試験では、曝露群にヨウ化物を 0.05%の濃度(約 70 mg/kg 体重/日の用量)で 12 週間飲水投与し、対照群には水道水を与えた。リンパ球性甲状腺炎の発生率が、曝露群(73%)では、対照群(31%)に比較して有意に増加した(Allen & Braverman 1990)。曝露群では、血清 TSH 値の有意な上昇と、抗サイログロブリン抗体の血清力価の有意な上昇も認められている。食餌性ヨウ素の摂取量は、約 0.05 mg/kg 体重/日

であった。

ウシに、ヨウ素を 0.2、1、5 mg/kg 体重/日に相当する用量で、6 ヵ月間飲水投与した試験では、高用量群の 10 匹中 2 匹が、重篤な気管支肺炎、角膜炎、皮膚炎を発症し、10 週間で死亡している。高用量群の 10 匹中 5 匹に、肺病変が認められ、低用量群の 10 匹中 3 匹に、肺組織の 5〜10%を占める、肺尖葉の軽微な肉眼的病変が認められている。気管上皮の扁平上皮化生が、高用量群で認められ、唾液腺の扁平上皮化生が、高用量群の 10 匹中 2 匹と、中用量群 10 匹中 1 匹に認められている。高用量群では、甲状腺重量の有意な増加と、体重の有意な減少が認められている(Mangkoewidjojo, 1979)。

ラットに、ヨウ素またはヨウ化物（ヨウ化ナトリウムとして）を、0、1、3、10、100 mg/L の濃度で 100 日間飲水投与した試験では、甲状腺重量において化合物特異的な変化が認められ、それは用量と曝露された動物の性の両方に依存的であった。甲状腺重量の増加が、雄のヨウ化物投与群すべてに認められたが、ヨウ素投与群には認められていない。甲状腺重量の減少が、ヨウ化物を投与された雌の最高濃度投与群のみに認められている(Sherer et al., 1991)。

ラットを用いた試験で、BB/W ラットの曝露群に対してヨウ素が 0.043 mg/kg 体重/日または 42.6 mg/kg 体重/日の用量で飲水投与され、対照群には滅菌した水道水(0.002 mg/kg 体重/日)が与えられ、さらに、追加対照群とした Wistar Furth ラットにも、滅菌した水道水が与えられた。飲水投与は繁殖段階から開始し、妊娠期間と授乳期間中も継続された。全個体とも、出産から 6 週間後まで、組織学的に正常であった。出生仔には、親と同じ用量のヨウ素投与が続けられた。12〜15 週間後に、リンパ球性甲状腺炎と濾胞損傷が、ヨウ素用量依存的に増加した。同じ週齢では、リンパ球浸潤の程度は、ヨウ素用量と相関していた。濾胞間腔において Ia 抗原と IL-2 受容体を発現する細胞数が、曝露の用量および期間依存的に、有意に増加した。リンパ球の凝集塊中のヘルパーT 細胞数が、ヨウ素用量依存的に、有意に減少した(Li et al., 1993)。

マウスを用いて、ヨウ素の投与用量と甲状腺形態間の用量-反応関係を調べた試験(Gao et al., 2002)では、蒸留水にヨウ素酸カリウムを溶解し、7 つの用量群(50、250、500、1,000、1,500、2,000、3,000 µg/L)に 100 日間飲水投与された。甲状腺濾胞と濾胞腔の立体学的パラメータと、甲状腺重量の測定が行われた。甲状腺の絶対重量と相対重量に、ヨウ素用量依存的な増加が認められ、甲状腺濾胞と濾胞腔への影響にも、同様の用量依存的な傾向が認められた。250 µg/L 以上の用量において、甲状腺濾胞と濾胞腔の立体・形態学的変化について、用量−反応関係が認められた。この試験では、ヨウ素酸カリウムの NOAEL は 50 µg/L であった。

8.3 長期曝露と発がん性

ホルスタイン種ウシの雌に、ヨウ素を約 68～600 mg/kg 体重/日に相当する用量で最長 7 年間投与した試験で、高用量群に発咳、鼻汁、乳汁産生量減少が認められ、これらの臨床徴候は、飼料のヨウ素含有量を正常レベルに減らすと、4 週間以内に消失したことが報告されている(Olson et al., 1984)。

Fischer 344 ラットに、0、10、100、1,000 mg/kg のヨウ化カリウム(雄では 0、0.55、5.31、53.0 mg/kg 体重/日、雌では 0、0.66、6.73、66.6 mg/kg 体重/日に相当する)を 2 年間飲水投与した試験で、甲状腺に濾胞腔のコロイドと扁平上皮の増加が認められたが、腫瘍は認められていない。高用量群では、80 匹中 7 匹(雄 4 匹、雌 3 匹)の顎下唾液腺に扁平上皮がんが認められた。雌雄それぞれでは統計的に有意な差は認められなかったが、雌雄を合わせると有意であった(P = 0.014)。また、高用量群では、80 匹中 65 匹(雄 31 匹、雌 34 匹)に小葉萎縮と小導管増殖が、80 匹中 55 匹(雄 25 匹、雌 30 匹)に顎下腺の扁平上皮化生が認められている。高用量群では雌雄ともに生存率の低下が認められたが、曝露による影響は、甲状腺と唾液腺以外の組織には認められていない(Takegawa et al., 1998, 2000)。

Fischer 344 ラットを用いた 2 段階発がん性試験で、DHPN をイニシエート(惹起)用量(2,800 mg/kg 体重)投与した後、ヨウ化カリウムを 1,000 mg/L の濃度で 82 週間飲水投与した。甲状腺濾胞細胞がんが、曝露群では 25 匹中 18 匹に認められたが、DHPN のみを投与した対照群では 19 匹中 2 匹にしか認められなかった(Takegawa et al., 2000)。

別の 2 段階発がん性試験（Kanno et al., 1992）では、ヨウ素の欠乏および過剰による甲状腺腫瘍促進作用を検討し、甲状腺腫瘍の発生を促進しないヨウ素摂取量の至適範囲を推定している。この試験では、6 週齢の雄の F344 ラット(1 群あたり 20 匹)に、DHPN が 2,800 mg/kg 体重のイニシエート(惹起)用量で筋肉内投与された後、ヨウ素が飲水投与された。飲料水にヨウ化カリウムを様々な量(最大 260 mg/L)で補い飲水させることで、重度のヨウ素欠乏から重度のヨウ素過剰までの様々な状態が作り出された。DHPN 処置を受けなかったラットは、ヨウ素が欠乏すると、T_4 の低下と TSH の上昇に加えて、瀰漫性甲状腺過形成が認められ、ヨウ素が過剰になると、コロイド甲状腺腫、正常な血清 T_4 値、軽度の TSH 低下が認められた。DHPN 処置を受けたラットは、ヨウ素投与量が 0.80 µg/日未満の群では腫瘍発生率が最大 85%と高く、2.6～760 µg/日の群では腫瘍発生率が 5%未満と最低であった。ヨウ素投与量が 2,300 µg/日の群と 3,000 µg/日の群では、甲状腺腫瘍の発生率は、それぞれ 20%と 10%であった(Kanno et al., 1992)。

8.4 刺激性および感作性

ヨウ素の蒸気に気道刺激性があることが、モルモットで示されている(Amdur, 1978)。ヨウ素蒸気への 1 時間曝露試験では、空気中濃度が平均 8.9 mg/m^3 以上で、気道抵抗の統計的に有意な上昇が認められ、32 mg/m^3 以上で、呼吸数の減少が認められている(Amdur, 1978)。

8.5 遺伝毒性と関連評価項目

ヨウ素は変異原性作用を示さないことが、多数の試験によって示されている。*In vitro* 試験で、0.1～10 mg/mL の濃度の、ヨウ化カリウム、ヨウ素分子、ポビドンヨードの各溶液は、L5178Y マウスリンパ腫細胞に変異原性作用を示さないこと、および Balb/c3T3 細胞に形質転換活性を示さないことが、それぞれ報告されている(Merkle & Zeller, 1979; Kessler et al., 1980)。キイロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)の卵を、0.38 mg/mL の濃度のヨウ素分子溶液、または 0.75 mg/mL の濃度のヨウ化カリウム溶液で、インキュベートした試験では、致死突然変異は誘発されなかった(Law, 1938)。出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)を用いた His+復帰突然変異試験で、ヨウ素分子は、変異原性作用を示さなかった(Mehta & von Borstel, 1982)。

細菌を用いた Ames 試験、マウス骨髄を用いた小核試験、キイロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)を用いた劣性致死突然変異試験で、ヨウ素酸ナトリウム($NaIO_3$)に変異原性は認められなかった(Eckhardt et al., 1982)。

ヨウ化物にはフリーラジカル捕捉作用があり、ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*) TA104 株を用いた試験で、ヨウ化物が過酸化水素誘発復帰突然変異を減少させることが示されている(Han, 1992)。

8.6 生殖・発生毒性

実験動物を用いた一連の試験(Arrington et al., 1965)で、ヨウ素をヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムとして経口摂取させ、出生仔生存率、分娩時間、授乳徴候の有無が調べられている。

Long-Evans ラットに、ヨウ素を 2,500 mg/kg の濃度で、妊娠期間後半の 12 日間混餌投与した試験では、新生仔死亡率の上昇が認められ、3 日間の生存率は 10%未満であった。分娩時間の延長も認められ、分娩に 24 時間以上かかった個体の割合は約 25%であった。授乳

開始の徴候は認められなかった(Arrington et al., 1965)。

Syrian ハムスターに、ヨウ素を 2,500 mg/kg の濃度で、妊娠期間後半の 12 日間混餌投与した試験では、出生仔の食餌摂取量が、対照群に比較して約 10%減少し、分娩後 21 日目における仔の離乳時体重が、有意に少なかった。曝露による出生仔生存率、妊娠期間、分娩時間、授乳への影響は、認められなかった(Arrington et al., 1965)。

Dutch ウサギと New Zealand ウサギに、ヨウ素(ヨウ化カリウムとしてかヨウ化ナトリウムとしてかは不明)を、250、500、1,000 mg/kg の濃度で、分娩前の 2〜5 日間に混餌投与した試験では、分娩前の 2 日間の、250 mg/kg または 500 mg/kg の濃度での混餌投与により、出生仔生存率が 3 分の 2 に低下した。これよりも投与期間が長いか、濃度が高い群の出生仔生存率は、5%未満であった。出生仔の大きさと発育分化は正常であったが、多くは生後数時間以内で死亡した(Arrington et al., 1965)。

妊娠中のブタに、ヨウ素を(ヨウ化カリウムとして)1,500 mg/kg または 2,500 mg/kg の濃度で、妊娠期間の最後の 30 日間に混餌投与し、自然分娩させた試験では、ウサギやラットへの混餌投与で毒性が認められた濃度において影響は認められなかった。授乳と、2 週間の授乳後の体重に、影響は認められなかった(Arrington et al., 1965)。

9. ヒトへの影響

ヨウ素は、成長、神経の発達、代謝速度の調節に必要不可欠な甲状腺ホルモンである、T_3 および T_4 の不可欠な成分である。食事からのヨウ素摂取量が十分でないと、甲状腺の正常な機能が損なわれ、最終的には、甲状腺機能不全の徴候が現れ、欠くことのできない生理学的機能に影響を及ぼす。ヨウ素の摂取不足も過剰摂取も、健康への有害な影響を引き起こすことがあるが、世界では現在、ヨウ素摂取量不足が大きな問題となっており、世界人口の約 6 分の 1 が障害を発症している(Maberly, 1994; MAF, 2000)。

ヨウ素欠乏障害は、130 ヵ国で重大な健康問題として認識されており、患者は推定で、7 億 4,000 万人とも、22 億人とも言われている(Vitti et al., 2001; WHO/UNICEF/ICCIDD, 2001; Delange et al., 2002; Hetzel, 2002; Delange & Hetzel, 2003; WHO, 2004b)。ヨウ素欠乏障害は、ヨウ素欠乏の程度に関連している。軽度から中等度のヨウ素欠乏地帯の欧州諸国では、神経障害や軽微な神経心理学的障害が見られている。尿中ヨウ素排泄量は 30 μg/L から 170 μg/L にわたり、何百万という人がヨウ素欠乏障害の危険にさらされており、9,700 万人が甲状腺腫を発症し、90 万人に精神発達の障害が認められている(Vitti et al., 2001)。

ヨウ素欠乏障害は、胎児発生期から成人期を通して起こる可能性がある。胎児期のヨウ素欠乏障害は、自然流産、死産、先天異常、低身長症、周産期死亡率増加、精神運動障害を引き起こす可能性がある。新生児と年少児における甲状腺機能不全の主要な影響には、クレチン病、新生児甲状腺腫、発達遅滞、脳機能障害がある。年長児と成人における甲状腺機能不全の徴候として最も多いのは、甲状腺腫で、さらに何らかの精神機能障害を伴うことが多い。ヨウ素の欠乏の問題の一方、ヨウ素の過剰摂取も健康に有害な後遺症をもたらすことがあり、矛盾するようであるが、ヨウ素欠乏症の症状に類似した続発症がみられることがある。

本書を読む方への注意：経口経路を介した化学元素のヨウ素の移行は、一般に、一価の陰イオンヨウ化物の形で起こる。2 個のヨウ化物イオンは、甲状腺に吸収されると、酵素によって変換されてヨウ素分子になった後、甲状腺ホルモンに取り込まれる。このヨウ素は、個別の排泄のメカニズムに応じて、ヨウ素またはヨウ化物の形で体外に排泄される。他の金属でも同様だが、文献ではよく、ヨウ素とヨウ化物が、化学種を明確にされることなくほとんど同じ意味で使用されていることに、注意する必要がある。本 CICAD で使用している用語は、引用した原著で使用されている用語と同じである。

9.1 急性毒性

ニューヨーク市検視局(米国)の医療記録のレビューによると、成人がヨードチンキを摂取して自殺した件数は、6 年間に 18 件あった(Finkelstein & Jacobi, 1937)。ヨードチンキの摂取によるヨウ素の量は、1,200 mg(17 mg/kg 体重)から 9,500 mg(120 mg/kg 体重)にわたっており、通例、摂取後 48 時間以内に死亡している。1 件の自殺未遂例では、成人男性が、15 g のヨウ素をヨウ化カリウム溶液として摂取したが助かっており、摂取から 18 時間後の血清中ヨウ素濃度は、2.95 mg/mL であった(Tresch et al., 1974)。致死中毒または致死に近い中毒で認められた毒性症状には、腹部の激痛、血性下痢と消化管潰瘍、顔と頸部の浮腫、肺炎、溶血性貧血、代謝性アシドーシス、肝脂肪変性、腎不全がある(Finkelstein & Jacobi, 1937; Tresch et al., 1974; Dyck et al., 1979; Clark, 1981)。

9.2 刺激および感作

ポビドンヨード(ワセリン中、またはベタジン溶液・ベタジン軟膏・ベタジンスクラブ中に 5%または 10%含有)の局所投与に対して皮膚反応があり、パッチテストも陽性を示した患者 8 名について、Van Ketel and van den Berg が報告している(1990)。ワセリン中 5～20%の濃度のヨウ化カリウムでも試験を行ったところ、8 名中 5 名では反応が陰性であった。3

名の患者でヨードチンキを用いて開放試験を行ったところ、完全に陰性を示したことから、ポビドンヨードに対するアレルギーは、ヨウ素に対する感作によって誘発される可能性は低いことが示唆されている(van Ketel & van den Berg, 1990)。ヨウ素含有造影剤の投与により、蕁麻疹、血管浮腫、気管支痙攣、喉頭痙攣、ショックなどの有害反応が起こることが報告されている。ただし、これらの有害反応は、ヨウ素含有有機分子に対する免疫グロブリン E 依存的反応によるものではなく、ヨウ素含有造影剤の高い浸透圧によって引き起こされている可能性がある(Sicherer, 2004)。

著しく過剰なヨウ化物への経口曝露によって、ヨウ素疹と呼ばれる皮膚病変が生じることがあるが、これは、細胞媒介性過敏症の一種であり、甲状腺機能とは無関係であると考えられる(Rosenberg et al., 1972; Stone, 1985)。特徴的な症状は、ざ瘡様膿疱で、これは、合体して増殖性の結節病変を顔面、四肢、体幹、粘膜上に形成することがある。過剰なヨウ化物摂取を中止すれば、病変は消失し、治癒する。臨床文献によると、ヨウ素疹が生じた症例におけるヨウ化物の経口曝露量は、300 mg/日(5 mg/kg 体重/日)から 1,000 mg/日(14 mg/kg 体重/日)にわたっている(Shelly, 1967; Rosenberg et al., 1972; Khan et al., 1973; Baumgartner, 1976; Kint & Van Herpe, 1977; Kincaid et al., 1981; Soria et al., 1990; PeZa-Penabad et al., 1993)。ただし、これらの症例の多くは、先行疾患とそれに関連した薬物治療が、ヨウ素に対する反応に関与している可能性があり、健康な集団のヨウ素疹に関する曝露量-反応関係については、依然として不明な点が多い。

9.3 内分泌系その他の全身性の影響

ヨウ素の過剰摂取による直接的な影響は、内分泌系では主に甲状腺と、甲状腺ホルモンの産生・分泌の調節に現れる。下垂体と副腎への有害影響が、甲状腺障害から二次的に生じる。甲状腺への影響には、甲状腺機能低下症と甲状腺機能亢進症の両方が含まれ、どちらの場合でも、炎症性の徴候(甲状腺炎)が現れることがある。

ヨウ素は、甲状腺ホルモンの T_3 と T_4 の構成成分であり、甲状腺が正常に機能するために必要な元素である。ヨウ素の摂取が不十分であると、甲状腺の機能低下症や代償性肥大が起こる。ヨウ素摂取量が少ないために、地方病性の甲状腺機能低下症や甲状腺腫が起きている地域は多い。

ヨウ素摂取量の軽度の上昇は、甲状腺へのヨウ素の取り込みと有機ヨウ素の生成を一時的に促進するが、生理的な要求に応じてヨウ素を放出する能力が抑制されることはない。ヨウ素の過剰摂取の程度が大きくなると、甲状腺中毒症状態となった甲状腺や、TSH によりヨウ素の放出が促進されていた甲状腺からの、ヨウ素の放出が抑制される。ヨウ化物の過

剰摂取の程度がさらに強まると、いわゆる急性ウォルフチャイコフ効果が起こり、甲状腺ホルモンの産生が一過性に減少する(Wolff et al., 1949; WHO, 1996)。健常者では、この後、いわゆる急性ウォルフチャイコフ効果からの離脱が起こり、ホルモン合成が正常レベルに戻るため、血中の甲状腺ホルモン値の大幅な変化は起こらない。基礎疾患に甲状腺障害があると、ヨウ化物の急性または慢性の過剰摂取によって、血中の T_3 値と T_4 値が低下し、甲状腺機能低下状態が起こることがある。これは、急性ウォルフチャイコフ効果から離脱できなかったことが原因である。ヨウ素の過剰摂取が原因の甲状腺機能低下症は、過剰なヨウ素摂取を中止すれば、ほとんどは正常な状態に戻る。

著しく過剰なヨウ化物への経口曝露によって、発熱が引き起こされることがあり、これには免疫学的な原因があると思われる(Horn & Kabins, 1972; Kurtz & Aber, 1982)。報告されている臨床症例では、ほぼ間違いなく先行疾患(通常は肺炎か閉塞性肺疾患)があり、その治療のためにヨウ化カリウムが別の薬剤(抗生剤、バルビツール剤、メチルキサンチン類など)とともに投与されている。回帰熱が起こった成人男性の一例(Kurtz & Aber, 1982)では、ヨウ素が(ヨウ化カリウムとして)、約 1,080 mg/日の用量で、約 15 年間経口投与されており、回帰熱は、ヨウ化カリウムの投与中止から 2 週間で治まっている。呼吸器疾患の治療のため、ヨウ素が(ヨウ化カリウムとして)約 1,440 mg/日の用量で連日投与され、投与開始から 8 日目に発熱が起こった成人男性の一例では、発熱は、ヨウ化カリウムの投与中止から 3 日で治まっている(Horn & Kabins, 1972)。肺炎治療のため、アンピシリンとともに、ヨウ素を(ヨウ化カリウムとして)約 1,620 mg/日の用量で投与され、発熱が起きた成人女性の一例(Horn & Kabins, 1972)では、発熱は、ヨウ化カリウムの投与中止から 36 時間で治まったがヨウ化カリウムの再投与によって再発している。

9.3.1 甲状腺機能低下症

小児(7〜15 歳)を対象として、中国北中部の飲料水中のヨウ素(ヨウ化物として)濃度が 462.5 µg/L(n = 120)の地域と 54 µg/L(n = 51)の地域の 2 ヵ所で、甲状腺の状態の比較調査が行われた(Li et al., 1987; Boyages et al., 1989)。尿中ヨウ素濃度は、高濃度群が 1,236 µg/g クレアチニン、低濃度群が 428 µg/g クレアチニンであった。尿中ヨウ化物濃度の測定値からヨウ素摂取量の推定値を得るにあたり、定常状態でのヨウ化物の食事摂取量の標準値を、Konno et al.(1993)と Kahaly et al.(1998)が報告している 24 時間尿中ヨウ素排泄率に等しいと仮定した。体重を 40 kg、除脂肪体重を体重の 85%と仮定し、Boyages et al.(1989)が報告しているヨウ素/クレアチニン比を用いてヨウ素摂取量の推定値に変換すると、高濃度群が約 1,150 µg/日(0.029 mg/kg 体重/日)、低濃度群が約 400 µg/日(0.01 mg/kg 体重/日)となる。被験者は全員、甲状腺機能正常、血清甲状腺ホルモン値と TSH 値も正常であったが、高濃度群の TSH 値は、有意に高かった(連続補正係数を用いたカイ二乗分析で、$P < 0.05$)。高

濃度群では、甲状腺腫の罹患率が 65%、グレード 2 の甲状腺腫の罹患率が 15%であり、低濃度群では甲状腺腫の罹患率が 15%、グレード 2 の甲状腺腫の罹患率が 0%であった。

Paul et al.(1988)の試験では、甲状腺疾患と抗甲状腺抗体陽性の既往歴がなく、甲状腺機能が正常で健康な成人(男性 9 名、女性 23 名)に、ヨウ素が(ヨウ化ナトリウムとして)様々な用量で連日経口投与された。14 日間にわたって、女性 9 名に、ヨウ素が 125、250、または 750 µg が 1 日 2 回(それぞれ、250、500、1,500 µg/日に相当)投与され、男性 9 名には全員、750 µg が 1 日 2 回(1500 µg/日に相当)された。同年齢の男性 5 名を、無処置対照群として設定した。(一部の女性被験者では、少なくとも 1 年間の間をあけて、2 種類の用量で試験が行われた。) ヨウ化物を投与する前の 24 時間尿中ヨウ化物排泄量に基づいて、ヨウ素摂取量の背景値は約 200 µg/日と推定された。よって、ヨウ化物の総摂取量は、約 450、700、1,700 µg/日(体重を 70 kg と仮定すると、約 0.0064、0.01、0.024 mg/kg 体重/日)と算出された。

Paul et al.(1988)のこの試験で、1,700 µg/日(0.024 mg/kg 体重/日)の用量で投与された被験者は、投与前に比較して、血清中の総 T_4 値、遊離 T_4 値、総 T_3 値が統計的に有意に低下(5〜10%)し、血清 TSH 値が統計的に有意に上昇(47%)した。投与試験中のホルモン値は、正常範囲内であった。また、250 µg/日または 500 µg/日の用量で、ヨウ素を(ヨウ化ナトリウムとして)14 日間補給された女性 9 名に〔総摂取量は、それぞれ、約 450 µg /日(0.0064 mg/kg 体重/日)または 700 µg/日(0.010 mg/kg 体重/日)〕、血清ホルモン値と甲状腺機能に有意な変化は認められなかった。

Gardner et al.(1988)の同様の試験では、健康で甲状腺機能が正常な成人男性 30 名に、無作為にヨウ素が(ヨウ化物として)500、1,500、4,500 µg/日の用量で、14 日間経口投与された。ヨウ化物を補給する前の 24 時間尿中ヨウ化物排泄量 256〜319 µg/日に基づいて、ヨウ素の総摂取量は、800、1,800、4,800 µg/日(約 0.011、0.026、0.069 mg/kg 体重/日)と推定されている。この試験では、ヨウ素の総摂取量が 800 µg/日(0.011 mg/kg 体重/日)では、血清甲状腺ホルモン値と血清 TSH 値への影響は認められなかったが、1,800 µg/日(0.026 mg/kg 体重/日)と 4,800 µg/日(0.069mg/kg 体重/日)では、投与前に比較して、血清総 T_4 値と遊離 T_4 値に、小さいが有意な一過性の低下(10%)が認められ、血清 TSH 値に上昇(48%)が認められている。

Chow et al.(1991)の試験では、健康で甲状腺ペルオキシダーゼ抗体陰性の高齢女性 30 名に、ヨウ素が(ヨウ化カリウムとして)500 µg/日で 14 日間または 28 日間連日投与された。投与群は、対照(プラセボ投与)群に比較して、血清遊離 T_4 値が有意に低下し、血清 TSH 値が有意に上昇した。変化の大きさを平均すると、甲状腺ホルモン値の低下は臨床的に有意ではなかったが、5 名の血清 TSH 値は、5 mU/L を超えていた。事前の食事性ヨウ素の摂取

量は、尿中ヨウ化物の測定値から、約 72〜100 μg/日と算出された。したがって、ヨウ化物の総摂取量は、約 600 μg/日（女性の体重を 69 kg と仮定すると、0.0087 mg/kg 体重/日）と算出された。

Laurberg et al.（1998）の調査では、デンマークのユトランド半島の、ヨウ素摂取量が 40〜60 μg/日（0.57〜0.86 μg/kg 体重/日）の住民 423 名（66〜70 歳）と、アイスランドの、ヨウ素摂取量が 300〜350 μg/日（4.3〜5.0 μg/kg 体重/日）の住民 100 名で、甲状腺の状態が比較された。血清 TSH 値が正常範囲の上限値（4 mU/L）より高い人の割合は、高摂取量群では 18%で、低摂取量群の 3.8%に比較して、有意に高かった。血清 TSH 値が 10 mU/L より高い人の割合は、高摂取量群が 4.0%、低摂取量群が 0.9%であった。両群とも、血清 TSH 高値の罹患率は、女性の方が男性より有意に高かった。血清 TSH 値が 10 mU/L より高い人でも、血清 T_4 の低下は認められていない。よって、被験者はいずれも甲状腺機能正常と思われるが、血清 TSH 高値の罹患率の高さが示すように、高いヨウ素摂取量と、不顕性の甲状腺抑制との間には関連が認められた。血清 TSH 値が 10 mU/L より高い人はいずれも、血清自己抗体が陽性であったが、自己抗体の保有は、概して、デンマークのユトランド半島の方において、アイスランドよりも多く認められた。低摂取群と高摂取群では、異常が逆方向に発現しており、ヨウ素摂取量が相対的に少ない場合は甲状腺腫と甲状腺機能亢進が、ヨウ素摂取量が相対的に多い場合は甲状腺機能障害が起こっている。著者らは、軽度のヨウ素欠乏は、おそらく自己免疫性甲状腺疾患をある程度防止していること、また、甲状腺の自己抗体は、おそらく甲状腺において自己免疫変化が起きていることを示すもの、あるいは甲状腺腫の発現に続発するものであることを示唆している。

Szabolcs et al.（1997）は、ヨーロッパの 3 つの地域にある老人ホームで、入居者（n = 119、年齢の中央値 81 歳）の検診を実施し、甲状腺障害の比較調査を行った。調査地域は、ヨウ素欠乏地域とされるハンガリー北部、1950 年代からヨウ素添加が義務づけられているスロバキア、ヨウ素大量摂取地域とされるハンガリー東部であった。調査の結果、甲状腺機能低下症の罹患率とヨウ素摂取量との間に相関が認められている。ハンガリー北部（n = 119）、スロバキア（n = 135）、ハンガリー東部（n = 92）の被験者の尿中ヨウ素濃度は、それぞれ、72、100、513 μg/g クレアチニンで、ヨウ素摂取量は、それぞれ、約 117、163、834 μg/日（0.0017、0.0023、0.012 mg/kg 体重/日）、血清 TSH 高値かつ血清遊離 T_4 値低値の罹患率は、それぞれ、0.8%、1.5%、7.6%であった。

ヨウ化物の経口投与によって、甲状腺機能低下症が引き起こされ得ることが、多くの試験で確認されている。そのうちのいくつかの試験について、以下に概要を述べるが、詳細は原資料を参照のこと（ATSDR, 2004）。

甲状腺疾患の既往歴のない健康な成人 7 名に、過ヨウ化水素酸テトラグリシン（水に溶解

するとヨウ化物を放出する)が溶解されているフレーバードリンクを、7 日間毎日摂取(ヨウ素として 32 mg/日)させた試験(Georgitis et al., 1993)では、投与中、血清 T_4 値と T_3 値が統計的に有意に低下し、血清 TSH 値が統計的に有意に上昇した。米国ワシントン州タコマにあるマディガン陸軍医療センターで、健康なボランティア 8 名に、過ヨウ化水素酸テトラグリシンの錠剤(1 錠あたり 8 mg の遊離ヨウ素を放出する)を毎日 4 錠、3 ヵ月間服用させ、甲状腺の大きさ、機能、放射性ヨウ素の取り込み量への影響を調べる前向き試験が行われた(LeMar et al., 1995)。甲状腺機能亢進症も甲状腺機能低下症も認められなかった。正常な被験者において、浄水用に過ヨウ化水素酸テトラグリシンの錠剤を日常的に使用することでヨウ素を投与したところ、可逆性で TSH 依存性の甲状腺肥大が認められた。

LeMar et al.(1995)の試験では、同じ試験デザインで、健康で甲状腺機能が正常な成人 8 名に、ヨウ素を(ジュースまたは水に溶解した過ヨウ化水素酸テトラグリシンとして)約 32 mg/日の用量で 90 日間摂取させた。投与中に、甲状腺の体積の有意な増加が認められている。投与中止後、甲状腺は投与前の大きさに戻っている。投与中、血清 TSH 値の有意な上昇が認められている。どの被験者にも、顕性甲状腺機能低下症は認められていない。

健康で甲状腺機能が正常な成人男性 10 名に、ヨウ素を(甘草レシチン結合ヨウ素として)27 mg/日の用量で 28 日間連日投与した試験(Namba et al., 1993)では、甲状腺の体積が統計的に有意に増加した。血清遊離 T_4 値と T_3 値は低下し、血清 TSH 値とサイログロブリン値は有意に上昇したが、値はいずれも正常範囲であった。また、いずれの値も、最後の投与から 28 日以内に正常に戻っている。

甲状腺関連の疾患の既往歴がなく、健康で甲状腺機能が正常な成人男性 33 人に、ヨウ素を(I_2 または I^-として)約 0.3 mg/kg 体重/日または 1 mg/kg 体重/日の用量で、14 日間毎日摂取させた試験(Robison et al., 1998)で、甲状腺ホルモンの状態に変化が認められている。I_2 投与群、I^-投与群ともに、高用量群は、対照(塩化ナトリウム投与)群に比較して、血清 TSH 値がわずかであるが、統計的に有意に上昇した。血清総 T_4 値と総 T_3 値には、統計的に有意な変化は認められていない。「のどが焼けるような」感じの刺激作用が、I_2 投与群で認められたが、I^- 投与群では認められていない。ただし、臨床観察では、咽喉に対する損傷の症状は何も認められていない。この刺激作用について、著者らは、高濃度のヨウ素分子が粘膜を損傷させることが知られているため(Gosselin et al., 1976)、ヨウ素分子の摂取に起因している可能性があると述べている。

健康で甲状腺機能が正常な成人 11 名に、ヨウ素を(海藻として)25 mg/日の用量で 14 日間投与した試験では、血清 TSH 値の平均値が有意に上昇したが、正常範囲内であった。

より長期の試験では、健康な成人 4 名に、ヨウ素が約 1,000 mg/日の用量で 11 週間連日経

口投与され(Jubiz et al., 1977)、小さいが統計的に有意な、血清 T_4 値の平均値の低下と、血清 TSH 値の上昇が認められている。この 2 つの変化は、投与中止後 1 週間以内に元に戻っている。

Zhao et al.(2000)は、中国江蘇省の 65 の郡区で、小児(5〜15 歳)の甲状腺肥大の罹患率と、居住者の飲料水中と尿中のヨウ素濃度を比較した。甲状腺腫の罹患率と甲状腺体積異常の増加が、尿中ヨウ素濃度依存的に認められ、尿中ヨウ素濃度 802 µg/L と 1,961 µg/L における甲状腺腫の罹患率は、15%(尿中ヨウ素濃度 802 µg/L)〜38%(同 1,961 µg/L)で、甲状腺体積異常の罹患率は、同じ尿中ヨウ素濃度範囲について、5%〜17%であった。また、Zhu et al.(1984)の調査によると、中国沿岸地域の、尿中ヨウ素濃度の平均値が 1,423 mg/kg クレアチニンと 2,097 mg/kg クレアチニンの 2 つの村では、甲状腺腫が高い確率で発生している。試験対象地域では、飲料水中に過剰に含まれているヨウ素が、地方病性甲状腺腫の発生や尿中ヨウ素濃度上昇の原因である可能性がある。

ナイジェリアにおける米国平和部隊のボランティアを対象とした横断調査(Khan et al., 1998)では、浄水器からの過剰なヨウ素に起因して、甲状腺障害や甲状腺腫が高頻度で発生していたことが明らかにされた。ボランティア 96 名中、46 名に甲状腺肥大、29 名に血清 TSH 高値、4 名に血清 TSH 低値が認められた。濾過した飲料水中のヨウ化物濃度は、平均で 10 mg/L であり、この値は、飲料水から摂取される 1 日あたりのヨウ化物の量としては 50〜90 mg/日に相当する。飲料水から過剰なヨウ素を除去したところ、甲状腺機能の測定値はいずれも正常に戻っている(Pearce et al., 2002)。

海藻を摂取している甲状腺機能低下症の患者で、極めて高い摂取量(0.4〜0.7 mg/kg 体重/日に相当)の例が報告されている(Tajiri et al., 1986)。この試験では、自然発症的に原発性甲状腺機能低下症となった患者 22 名を対象として、甲状腺機能低下状態の自発的可逆性の評価が行われた。ヨウ素の摂取を 3 週間制限すると、12 名は甲状腺機能が正常になった。この「可逆性」群の患者 7 名に、ヨウ素を 25 mg/日の用量で投与すると、全員に甲状腺機能低下症が再燃した。この調査対象集団(22 名)の残りの 10 名では、ヨウ素のみを制限しても、甲状腺機能は改善されなかった。可逆性タイプの甲状腺機能低下症と判定された 12 名のうち、2 名は海藻を常習的に摂取(それぞれ、ヨウ素 25.4 mg/日、43.1 mg/日)しており、残り 10 名は通常量のヨウ素(1〜5 mg/日)を摂取していた。組織生検では、可逆性タイプの甲状腺機能低下症患者には、甲状腺に限局性リンパ球性甲状腺炎の変化が認められ、非可逆性タイプの甲状腺機能低下症患者には、より重度の甲状腺の破壊が認められた。これらの結果は、ヨウ素摂取制限の影響が現れやすく、組織学的変化が比較的軽度な、可逆性タイプの甲状腺機能低下症が存在することを明示している(Tajiri et al., 1986)。

ヨウ素が豊富に含まれている海藻(昆布)が収穫されている日本の沿岸地域 5 ヵ所での成人

1,061 名を対象に、ヨウ素の摂取に関連した甲状腺障害の発症率が調べられている（Konno et al., 1994）。沿岸地域では、内陸地域に比較して、血清 TSH 高値の罹患率と尿中ヨウ化物濃度の両方が有意に高かった。血清 TSH 値と尿中ヨウ化物濃度との間に正の相関が認められ、調査地域の血清 TSH 高値の罹患率と尿中ヨウ化物濃度高値の罹患率との間に正の相関が認められている（Konno et al., 1994）。

Casey et al.（2005）の調査では、甲状腺機能が正常な母親における T_4 欠乏症は、早産に関係し、ひいては影響を受けた母親から生まれる新生児に、神経発達異常を引き起こす可能性があることが報告されている。

9.3.1.1 新生児甲状腺機能低下症

妊娠中の母体が過剰なヨウ素に曝露されると、新生児に甲状腺腫と甲状腺機能低下症が引き起こされることが、いくつかの症例報告で示されている。臨床症例では、一般的にヨウ素への母体曝露量は 1 日あたり数百ミリグラムで、報告されている中で最も低い値は 130 mg/日である（Martin & Rento, 1962; Hassan et al., 1968; Iancu et al., 1974; Penfold et al., 1978; Coakley et al., 1989; Bostanci et al., 2001）。Vicens-Calvet et al.（1998）の症例報告の女性は、妊娠中に、ヨウ素を約 260～390 mg/日（3.7～5.6 mg/kg 体重/日）の用量で摂取し、子宮内の胎児に甲状腺腫が生じた。この甲状腺腫は、子宮内でレボチロキシンにより治療され奏効し、出生時には甲状腺とホルモン状態は正常であった。

Galina et al.（1962）の症例報告の女性 2 名は、妊娠中にヨウ化カリウムを摂取し（総摂取量は、それぞれ 234 g と 324 g）、乳児が、甲状腺腫による気管圧迫に関連した合併症で死亡している。

デンマークのヨウ素欠乏地域で行われた妊婦へのヨウ化物補給の試験（Pedersen et al., 1993）では、妊婦 28 名に、ヨウ素が 200 µg/日の用量で、妊娠 17 週目～18 週目から出産後 12 ヵ月目まで連日投与され、対照群 26 名には何も投与されなかった。試験開始前の両群の尿中ヨウ化物濃度は、それぞれ 51 µg/L と 55 µg/L であった。尿中ヨウ化物濃度が 24 時間の平均を表すとし、尿量を約 1.4 L/日と仮定して、事前の食事性ヨウ素の摂取量は約 75 µg/L、ヨウ素の総摂取量は 275 µg/日（4 µg/kg 体重/日）と推定された。出生児の血清総 T_4 値、遊離 T_4 値、T_3 値、TSH 値には、両群で統計的に有意な差は認められず、また、いずれの乳児にも、ホルモンの異常値は認められなかった。

ドイツのヨウ素欠乏と思われる地域で行われた妊婦へのヨウ素補給の試験（Liesenkötter et al., 1996）では、妊婦 38 名に、ヨウ素が（ヨウ化ナトリウムとして）230 µg/日の用量で、妊娠中と授乳中に連日投与され、対照群の 70 名には何も投与されなかった。投与前の尿中

ヨウ化物濃度の中央値は、53 µg/g クレアチニンであった。これより、事前のヨウ化物摂取量は約 90 µg/日、ヨウ素の総摂取量は 320 µg/日(5 µg/kg 体重/日)と推定された。投与群は、対照群に比較して、乳児の甲状腺の体積が有意に減少し(中央値は、対照群が 1.5 mL、投与群が 0.7 mL)、甲状腺腫大(>1.5 mL)が、投与群(38 名)の乳児 1 名(2.6%)と、対照群(70 名)の乳児 14 名(20%)に認められた。この試験では、「妊婦や新生児に、甲状腺機能低下症または甲状腺機能亢進症は認められなかった」と報告されているが、血清 TSH 値を以外の評価項目は示されていない。

9.3.2 甲状腺機能亢進症

特定の状況で、過剰なヨウ化物に経口曝露されると、甲状腺機能亢進症が引き起こされる。疫学的・臨床的文献によると、甲状腺機能亢進症が最もよく起こるのは、ヨウ素欠乏症、甲状腺腫、甲状腺疾患(結節性甲状腺腫、グレーブス病など)の既往歴がある人である(Fradkin & Wolff, 1983; Leger et al., 1984; Paschke et al., 1994; Braverman & Roti, 1996)。明らかな甲状腺疾患がなく、甲状腺機能が正常な人に、ヨウ素誘発性甲状腺機能亢進症が起こった症例が報告されている(Savoie et al., 1975; Rajatanavin et al., 1984; Shilo & Hirsch, 1986)が、用量のデータが示されているのは、ごくわずかである。明らかな甲状腺疾患の既往歴がない 72 歳の女性の症例(Shilo & Hirsch, 1986)では、海藻の錠剤の形で、ヨウ素を約 2.8～4.2 mg/日(平均 0.05 mg/kg 体重/日)の用量で摂取した結果、顕性甲状腺機能亢進症が起こり、錠剤の摂取中止後 6 ヵ月で、甲状腺の状態は正常に戻っている。15 歳の男性の症例(Ahmed et al., 1974)では、ヨウ素を(ヨウ化カリウムとして)1,440 mg/日の用量で 4 ヵ月間摂取した結果、甲状腺機能亢進症が起こり、ヨウ化カリウムの摂取中止後 6 ヵ月で、甲状腺の状態は正常に戻っている。

1 件の症例研究(Vagenakis et al., 1972)では、非中毒性甲状腺腫の既往歴のある健康で甲状腺機能が正常な成人女性 8 名に、ヨウ素が(ヨウ化カリウムの飽和溶液として)180 mg/日(2.6 mg/kg 体重/日)の用量で、10～18 週間経口投与された。8 名中 4 名に、顕性甲状腺機能亢進症が起こり、ヨウ素補給を中止すると、症状が増悪した。

オーストリアで行われた 1 件の疫学的調査(Mostbeck et al., 1998)では、1991 年にヨウ素添加食卓塩使用についての上方調整が行われる前と後に、オーストリアの核医学センター(あらゆる甲状腺検査が行われている)で検査した患者を対象として、甲状腺機能亢進症の年間発生率が調査された。尿中ヨウ化物濃度の平均値は、調整前が 42～78 µg/g クレアチニン、調整後が 120～140 µg/g クレアチニンであった。これらの値は、それぞれ、77～146 µg/日(1.1～2.1 µg/kg 体重/日)、225～263 µg/日(3.2～3.8 µg/kg 体重/日)に大体相当する。1987～1995 年に、19 ヵ所の核医学センターで、392,820 名の患者が検査された。グレーブ

ス病と内因性の甲状腺の自律的活動亢進症について、それぞれの年間発生率を、調整後の期間(1991～1995 年)と調整前の期間(1987～1989)で比較すると、いずれの甲状腺機能亢進症についても、有意な相対リスク上昇が認められた。最も相対リスクが高かったのはグレーブス病の場合で、顕性疾患では 2.19 倍(95%信頼区間で 2.01～2.38 倍)、不顕性疾患では 2.47 倍(95%信頼区間で 2.04～3.00 倍)であった。調整前発生率と調整後発生率の回帰分析によって、調整後の期間では、両方のタイプの甲状腺機能亢進症が有意に経時的に上昇する傾向が認められ、調整前の期間では認められなかった。調整後の発生率のデータを、1990～1992 年と 1993～1995 年の 2 つの期間と、性別と年齢で、それぞれ層別化すると、甲状腺の自律的活動亢進症の相対リスクは、男性の方が女性よりも高く、50 歳以上の方が 50 歳以下より高かった。甲状腺機能亢進症(顕性または不顕性のすべての型を含む)の発生率は、調整前の期間が 10 万人あたり 70.1 人で、調整後、1992 年にピークに達し、10 万人あたり 108.4 人となっている。オーストリアでは、1963 年から 1990 年までの期間、甲状腺腫を予防する目的で、食卓塩へのヨウ素添加(食塩 1 kg あたり 7.5 mg)が行われた。

ヨウ素欠乏による地方病性甲状腺腫を防止するため、食事にヨウ化物を補給すると、数ヵ月以内に甲状腺機能亢進症患者が 2～4 倍増加することが、タスマニアにおける甲状腺機能亢進症の発生率について集められたデータでも示されている(Connolly et al., 1970)。ヨウ化カリウムをパンに添加して補給が行われており、用量は、約 80～200 µg/日である。24 時間尿中ヨウ化物排泄量の平均値より、補給後ヨウ化物総摂取量は、約 230 µg/日(3.3 µg/kg 体重/日、範囲 94～398 µg/日、または 1.3～5.7 µg/kg 体重/日)と考えられるので、摂取量の一部は、添加されたパン以外の供給源に由来している可能性がある(Connolly, 1971a,b)。ヨウ素補給開始以降に、甲状腺機能亢進症の発生率が最も高かった集団は、50 歳以上であった(Stewart, 1975; Stewart & Vidor, 1976)。

アフリカにおいて、ヨウ素欠乏・地方病性甲状腺腫多発地域で、食事にヨウ素添加塩を取り入れて、その効果と有害な影響を評価するため、疫学的な多国家間大規模調査が実施された(Delange et al., 1999)。調査対象地域ごとに無作為に選抜した小児(6～14 歳)の集団 100～400 名から、尿と食卓塩の試料が集められた。それぞれの調査地域の甲状腺疾患に関する情報を得るため、医療施設の実地調査が行われた。ジンバブエではヨウ素添加塩が食事に幅広く取り入れられるようになってから 18 ヵ月で、甲状腺機能亢進症の発生率が 2.6 倍に(10 万人あたり 2.8 人から、10 万人あたり 7.4 人に)上昇した。発症者の 90%が女性で、発生率が最も高かった年齢層は 60～69 歳であった。最も多かった疾患は、中毒性結節性甲状腺腫(58%)とグレーブス病(27%)である(Todd et al., 1995)。小児の尿中ヨウ化物濃度は、この期間に、5～10 倍に上昇した。尿試料は「厳密ではない試料」として報告されているため、尿中濃度から摂取量を導出するにあたり大きな不確実性が生じている。尿中ヨウ化物濃度の中央値は、290 µg/L から 560 µg/L にわたっていた。食塩と海藻から摂取されるヨウ

化物の推定量は、それぞれ、500 µg/日(7.1 µg/kg 体重/日)、15～100 µg/日(0.2～1.4 µg/kg 体重/日)と報告されている。コンゴ(旧ザイール)キブ州では、ヨウ素欠乏集団の食事にヨウ素添加塩が取り入れられるようになってから、尿中ヨウ化物濃度が 16 µg/L から 240 µg/L に上昇するとともに、甲状腺中毒症患者の数も上昇した(Bourdoux et al., 1996)。一方、セネガルの 7 つの村では、ヨウ素添加油の経口投与により成人を治療したが、甲状腺機能亢進症は生じていない。480 mg のヨウ素添加油の経口投与による治療を開始してから、6 ヵ月目と 12 ヵ月目に評価が行われ、12 ヵ月目に、治療群(70 名)は、対照(未治療)群(65 名)に比較して、遊離 T_4 値が 35.8%上昇し、遊離 T_3 値が 25%低下し、TSH 値が 50%低下し、甲状腺腫の大きさが有意に減少した(Lazarus et al., 1992)。コンゴでは、47 mg または 118 mg のヨウ素添加油を単回経口投与したところ、約 1 年間にヨウ素欠乏症患者 75 名(22～23 歳)において効果が認められた(Tonglet et al., 1992)。

スイスで行われた疫学的調査(Baltisberger et al., 1995; Bürgi et al., 1998)では、食卓塩のヨウ素含有量が 7.5 mg/kg から 15 mg/kg に引き上げられた前後に、甲状腺機能亢進症の発生率が調べられた。被験者数は、109,000 名であった。尿中ヨウ化物濃度の平均値は、補給前が 90 µg/g クレアチニン、補給後が 150 µg/g クレアチニンであった。これは、ヨウ素の摂取量が約 170 µg/日から 280 µg/日(体重を 70 kg と仮定すると、2.4 µg/kg 体重/日から 4 µg/kg 体重/日)に増加したことに等しい。補給開始から 1 年間に、グレーブス病または中毒性結節性甲状腺腫と診断された甲状腺機能亢進症の年間発生率は、27%(10 万人あたり 62.3 人から約 80 人に)増加した。

9.3.3 甲状腺炎

ドイツの地方病性甲状腺腫の多発地域に居住し、甲状腺腫が認められること以外は健康で、顕性の甲状腺機能低下症または甲状腺機能亢進症や抗甲状腺抗体が認められない成人に、プラセボまたはヨウ素(200 µg/日)のいずれかを 12 ヵ月間投与した試験(Kahaly et al., 1997)では、ヨウ素処置群では、プラセボ群に比較して、甲状腺の体積が有意に減少した。ヨウ素処置群では 31 名中 3 名(9.7%)に、サイログロブリン値の上昇と甲状腺ミクロソーム抗体陽性が認められたが、プラセボ群ではいずれの変化も認められなかった。この 3 名のうち、2 名は甲状腺機能低下症を発症し、1 名は甲状腺機能亢進症を発症した。ヨウ化物の補給を中止すると、3 名とも甲状腺ホルモンの状態は正常に戻った。

同様の試験(Kahaly et al., 1998)では、地方病性甲状腺腫の多発地域の、甲状腺機能が正常な甲状腺腫の成人患者 31 名に、ヨウ化カリウムが 500 µg/日(382 µg/日のヨウ素に相当)の用量で、別の患者 31 名に T_4 が 0.125 µg/日の用量で、6 ヵ月間投与された。ヨウ化カリウム群では 6 名(19%)に、サイログロブリン高値と甲状腺ミクロソーム抗体高値が認められ、

対して、T_4群では影響が認められなかった。この 6 名のうち 4 名は甲状腺機能低下症に、2 名が甲状腺機能亢進症になった。投与終了から 6 ヵ月で、甲状腺ホルモンの状態は正常に戻り、抗体価は低下した。

Koutras(1996)は、甲状腺腫の患者にヨウ素を 150 μg/日または 300 μg/日の用量で数週間投与したところ、その 30%で、甲状腺自己免疫疾患が起こったことを報告している。

別の試験(Li et al., 1987; Boyages et al., 1989)では、ヨウ素の補給と自己免疫力の増強との関連は認められていない。

9.4 がん

ヒトでは、良性甲状腺腫瘍はよくみられるが、甲状腺がんはまれであり、発症率は、男性が $1〜4 \times 10^{-5}$、女性が $2〜10 \times 10^{-5}$ である(IARC, 2003)。分化型腫瘍は、全甲状腺がんの 90%を占め、通常は乳頭がんと濾胞がんに分けられる。乳頭がんと濾胞がんの診断基準は、ここ何年かの間に変更されてきたため、発症率を比較することが難しい。さらに、診断法も著しく変化した結果、微小がんと不顕性がんの割合が増えており、この事は、甲状腺がんによる死亡率低下にも現れている。一方、乳頭がんの症例報告も増加している(Franceschi & La Vecchia, 1994; Pukkala, 1995; Franceschi, 1998; Franceschi et al., 1998; Capen et al., 1999; Franceschi & Dal Maso, 1999; Verkooijen et al., 2003)。

地理的に食事性ヨウ素の含有量が高い地域では、甲状腺乳頭がんの発生率が高いことが報告されているが、一方、濾胞がんの発生率は、地方病性甲状腺腫の多発地域で高い(Williams et al., 1977; Hakulinen et al., 1986; Bakiri et al., 1998; Franceschi et al., 1998)。オーストリアでは、1963 年から食塩へのヨウ素添加が開始され、1991 年に添加量の引き上げが行われた。尿中ヨウ化物濃度の平均は、引き上げ前が 42〜78 μg/g クレアチニン、引き上げ後が 120〜140 μg/g クレアチニンであったが、これは、それぞれ、77〜146 μg/日(1.1〜2.1 μg/kg 体重/日)、225〜263 μg/日(3.2〜3.84μg/kg 体重/日)にほぼ等しい(Bacher-Stier et al., 1997; Mostbeck et al., 1998)。オーストリア、チロル地方の住民 1,063,395 人分の医療記録の後向き分析では、甲状腺がんの発生率が、1960〜1970 年の 10 万人あたり 3.1 人から、1990〜1994 年の 10 万人あたり 7.8 人に上昇したと結論づけられている(Bacher-Stier et al., 1997)。補給後、乳頭腫瘍の罹患率は、濾胞性腫瘍の罹患率と比較して上昇しているように思われる。乳頭腫瘍と濾胞性腫瘍の比は、補給前が 0.6:1、補給後は 1.5:1 であった。診断法の向上(分化型甲状腺がんがより早期の段階で診断されるようになった)が、発生率上昇の一因である可能性がある。このことは、医療記録が全て揃っている患者 439 名において、より早期の腫瘍の発生率が上昇している傾向がみられることからも裏づけられる。ま

た、スイスでは 1974 年～1987 年に、経時的な、乳頭様甲状腺腫瘍の発生率の上昇、濾胞性甲状腺腫瘍の発生率の減少、甲状腺腫瘍死亡率の減少が認められている（Levi et al., 1991）。

ヨウ素摂取量が十分な集団において、甲状腺がんに関する症例対照調査が、2 件行われている。1 件は、米国のサンフランシスコベイエリア地区の女性住民を対象とした症例対照調査（Horn-Ross et al., 2001）で、1995～1998 年に診断された甲状腺がん（91%が乳頭がん）症例群 608 名と、無作為番号ダイアル法で選出した対照群（年齢と民族を症例群と整合させている）558 名について、ヨウ素摂取量などの食習慣が調査された。食事性ヨウ素の摂取量が、食物摂取頻度調査、様々な食物のヨウ素含有量について発表された編集物、および足指の爪中のヨウ素の分析結果に基づいて推定された。食事性ヨウ素の推定摂取量の最も高い五分位点（>537 μg/日）のオッズ比は、最も低い五分位点（<273 μg/日）と比較すると、0.49（95%信頼区間 0.29～0.84）であった。甲状腺がんと、足指の爪中のヨウ素濃度との間に関連は認められていない。著者らは、ヨウ素への曝露は、せいぜい乳頭様甲状腺がんのリスクに弱い影響を及ぼす程度であると思われると結論している。

もう 1 件は、米国ハワイ州の住民を対象とした症例対照調査（Kolonel et al., 1990）で、1980～1987 年に診断され、組織学的に確認された甲状腺がん（91%が乳頭がん）の症例群 191 名（女性 64%）と、5 つの民族グループから年齢と性別を整合させて選出した対照群 441 名の、ヨウ素摂取量などの食習慣が調査された。食事性ヨウ素の摂取量が、食物摂取頻度調査の結果と、様々な食物のヨウ素含有量について発表された編集物に基づいて推定された。女性の症例では、対照群に比較して、食事性ヨウ素（特に甲殻類などの海産食品、発酵魚醤）の摂取量が有意に高かったが、女性の体重を 65 kg と仮定すると、症例群は 394 μg/日（6.1 μg/kg 体重/日）、対照群は 326 μg/日（5.0 μg/kg 体重/日）となり、群平均の差は、それほど大きくなかった。症例群と対照群を、食事性ヨウ素の摂取量に従って分類（四分位）すると、女性における甲状腺がんのオッズ比は、ヨウ素摂取量に比例して大きくなった。ただし、オッズ比は統計的に有意ではなく、オッズ比がヨウ素摂取量の増加に比例して大きくなる傾向も有意ではなかった。

ヨウ素欠乏地域に居住する集団における、甲状腺がんとヨウ素摂取量との関連性が、いくつかの疫学的調査によって調べられている。コホート調査によって、スウェーデンのヨウ素欠乏地域とヨウ素充足地域における、1958～1981 年の期間の甲状腺がんの発生率が比較された。スウェーデンでは、ヨウ素の食事への補給が 1936 年から開始され、その後 1966 年と 1971 年に補給量が大きく引き上げられたため、この試験期間中に、食事性ヨウ素の摂取量が増加した（Pettersson et al., 1996）。性別、年齢、診断日、地域（ヨウ素欠乏地域かヨウ素充足地域か）などを変数とする多変量モデルが、5,838 の甲状腺がん症例に適用されて、甲状腺がんの補正発生率比、すなわちヨウ素欠乏地域のがん補正発生率のヨウ素充足

地域のがん補正発生率に対する比が推定された。甲状腺乳頭がんの発生率比は 0.8(95%信頼区間 0.73～0.88)であり、ヨウ素欠乏地域での発生率が低いことが示唆されている。濾胞性甲状腺がんの発生率比は、男性が 1.98(95%信頼区間 1.60～2.4)、女性が 1.17(95%信頼区間 1.04～1.32)であった。甲状腺がんの発生率を診断日の関数として分析すると、ヨウ素欠乏地域では、濾胞がん発生率に有意な増加の傾向が認められたが、ヨウ素充足地域では、この傾向は認められなかった。ヨウ素充足地域、ヨウ素欠乏地域ともに、乳頭がん上昇の有意な傾向が明らかであった。

甲状腺がんの発生率と、地方病性甲状腺腫の多発地域における居住期間との間にみられたのと同様の傾向が、スウェーデンで 1980～1992 年に診断された甲状腺がんの症例でも認められている(Galanti et al., 1995)。この傾向は、濾胞がんの場合に最もはっきりしている。

別のコホート調査(Belfiore et al., 1987)では、イタリア、シチリア島のヨウ素欠乏地域とヨウ素充足地域に居住する集団を対象に、1979～1985 年の期間中の甲状腺がんの罹患率が調べられている。尿中ヨウ素排泄量の平均は、ヨウ素欠乏地域が約 19～43 µg/日、ヨウ素充足地域が約 114 µg/日であった。ヨウ素欠乏地域で無作為に選抜した被験者における機能低下結節の罹患率(1,683 名中 72 名、4.3%)は、ヨウ素充足地域(1,253 名中 21 名、1.7%)より有意に高かった。この調査の第二相として、2 つの地域の、機能低下結節の認められたすべての患者〔ヨウ素欠乏地域の患者 911 名、ヨウ素充足地域(対照地域)の患者 2,537 名〕の生検を行った。機能低下結節が 1 個以上認められた患者の甲状腺がんの罹患率は、ヨウ素充足地域(2,537 名中 139、5.48%)が、ヨウ素欠乏地域(911 名中 27 名、2.96%)より高かった。濾胞性腫瘍の罹患率に対する乳頭腫瘍の罹患率の比は、ヨウ素充足地域(3.8 倍)の方がヨウ素欠乏地域(1.0 倍)より高かった。機能低下結節が認められた患者における甲状腺がんの罹患率を 2 つの地域の機能低下結節の推定罹患率に対して調整すると、甲状腺がんの推定罹患率は、ヨウ素欠乏地域(10 万人あたり 127 人)の方が、ヨウ素充足地域(10 万人あたり 93 人)より有意に高かった。

イタリア北部で行われた、もう一つの症例対照調査(Franceschi et al., 1989; D'Avanzo et al., 1995; Fioretti et al., 1999)では、甲状腺がんのリスクの上昇と、地方病性甲状腺腫の多発地域における 20 年以上の在住期間との間に関連が認められた(オッズ比 2.29、95%信頼区間 1.23～4.29)。Franceschi et al.(1989)は、イタリア北部における甲状腺がんの症例の約 60%が、地方病性甲状腺腫の多発地域での居住や食生活の貧しさに起因するとしている。甲状腺がんの有効な予防は、ヨウ素が豊富であるとされる食料品(魚、青物野菜、果物など)を頻繁に摂取することと関連性があった。

9.5 感受性集団

胎児と新生児、高齢者、基礎疾患に甲状腺疾患がある人、抗甲状腺薬物療法を受けている患者は、ヨウ素誘発性甲状腺機能低下症になりやすい。この疾患のリスクが高い集団の詳細を、Table 3 に示す。ヨウ素誘発性甲状腺機能低下症は、過剰なヨウ素摂取を中止すれば治癒する。

Table 3. Risk groups for iodine-induced hypothyroidism.[a]

Risk group / subgroup
• **No underlying thyroid disease**
Fetus and neonate, mostly preterm
Secondary to transplacental passage of iodine or exposure of neonate to topical or parenteral iodine-rich substances
Infant
Occasionally reported in infants drinking iodine-rich water (China)
Adult
In Japanese subjects with high iodine intake where Hashimoto thyroiditis has been excluded
Elderly
Reported in elderly subjects with and without possible defective organification and autoimmune thyroiditis
Chronic non-thyroidal illness
Cystic fibrosis
Chronic lung disease (including Hashimoto thyroiditis/chronic autoimmune thyroiditis)
Chronic dialysis treatment
Thalassaemia major
Anorexia nervosa
• **Underlying thyroid disease**
Hashimoto thyroiditis
Euthyroid patients previously treated for Graves disease with ^{131}I, thyroidectomy, or antithyroid drugs
Subclinical hypothyroidism, especially in the elderly
After transient postpartum thyroiditis
After subacute painful thyroiditis
After hemithyroidectomy for benign nodules
• **Euthyroid patients with a previous episode of amiodarone-induced destructive thyrotoxicosis**
• **Euthyroid patients with a previous episode of interferon-alpha-induced thyroid disorders**
• **Patients receiving lithium therapy**

[a] From NRC (2004).

10. 影響の評価

10.1 有害性の特定と用量反応評価

ヨウ素は、ヒトでは、身体の生理学的機能を正常に保つうえで不可欠の元素であるため、食事の一部として摂取する必要がある。WHO(1996)は、ヨウ素を食事の一部として、1 日あたり 150 μg(妊婦と授乳婦では、さらに 50 μg)を摂取する必要があると定めている。

食事性ヨウ素の摂取不足と過剰摂取はどちらも、健康に様々な影響を引き起こす可能性がある。ヨウ素の摂取不足は、甲状腺機能低下や甲状腺腫(甲状腺の代償的肥大)を引き起こすが、一方、ヨウ素の過剰摂取は、甲状腺機能亢進を招く場合と、甲状腺機能低下を招く場合の両方がある。

甲状腺炎(甲状腺の炎症反応)は、ヨウ素の過剰摂取との関係が疑われているが、現時点では、因果関係について明確な結論は得られていない。ヨウ化物の遺伝毒性を調べた試験は限られているが、結果は一貫して陰性である。ヨウ素およびヨウ化物の動物に対する生殖・発生影響に関するデータは限られているが、ヒトの症例報告では、妊娠中にヨウ素を過剰摂取すると(報告されている最低用量は 130 mg/日)、新生児に甲状腺腫や甲状腺肥大が起こる可能性があることが示されている。高用量経口摂取による発熱反応と皮膚反応(ヨウ素疹)が報告されている。ヨウ素またはヨウ化物の化合物に呼吸感作性があることを示すデータは、見当たらない。ポビドンヨードに敏感な人が、ヨウ化カリウムには反応しないことが報告されている。

地方病性甲状腺腫の多発地域では、甲状腺がんの発生率の上昇は、地方病性甲状腺機能低下症と食事性ヨウ素の摂取量増加の両方に関連があることが認められている。ヨウ素摂取量の乏しい地域では、濾胞細胞腫瘍が優勢であるように思われたが、ヨウ素を補給しなければヨウ素欠乏となってしまう集団に補給を施した場合には、病理組織的に乳頭がんと診断される率が高くなる方向へと明らかに移行した(Belfiore et al., 1987; Kolonel et al., 1990; Pettersson et al., 1991, 1996; Bakiri et al., 1998; Feldt-Rasmussen, 2001)。ヨウ素摂取量が十分な集団を対象とした調査では、ヨウ素摂取量と甲状腺がんの間に有意な関連は認められていない(Kolonel et al., 1990; Horn-Ross et al., 2001)。

10.2 ヨウ素の耐容摂取量と耐容濃度の設定基準

小児(7〜15 歳)を対象として、中国の飲料水中のヨウ化物濃度が 462.5 μg/L(n = 120)の地域と 54 μg/L(n = 51)の地域の 2 ヵ所で、甲状腺の状態の比較調査が行われた(Boyages et al.,

1989)。尿中ヨウ素濃度は、高濃度群が 1,236 μg/g クレアチニン、低濃度群が 428 μg/g クレアチニンであった。被験者は全員、甲状腺機能正常、血清甲状腺ホルモン値と TSH 値も正常であったが、高濃度群の TSH 値は、低濃度群に比較して有意に高かった($P < 0.05$)。高濃度群では、甲状腺腫の罹患率が 65%、グレード 2 の甲状腺腫の罹患率が 15%であり、低濃度群では甲状腺腫の罹患率が 15%、グレード 2 の甲状腺腫の罹患率が 0%であった。尿中ヨウ素濃度の測定値を変換してヨウ素摂取量を推算するにあたり、定常状態におけるヨウ化物の標準的食事摂取量は、Konno et al.(1993)と Kahaly et al.(1998)が報告している 24 時間尿中ヨウ素排泄量に等しいと仮定した。体重を 40 kg、除脂肪体重を体重の 85%と仮定し、Boyages et al.(1989)が報告している尿中ヨウ素濃度の測定値を変換してヨウ素摂取量を推算すると、高濃度群が約 1,150 μg/日(0.029 mg/kg 体重/日)、低濃度群が約 400 μg/日(0.01 mg/kg 体重/日)となる。したがって、この調査での NOAEL は、0.01 mg/kg 体重/日とみなされる。

Boyages et al.(1989)の試験の NOAEL は、感受性の高いもう一つの集団と思われる高齢者の、急性曝露と慢性曝露の両方に適用できる可能性があることが、裏づけ試験によって示されている(Chow et al., 1991; Szabolcs et al., 1997)。Chow et al.(1991)の試験では、英国ウェールズのカーディフに居住する 60〜75 歳の健康な女性 30 名に、ヨウ素が 500 μg/日の用量で 14 日間または 28 日間連日投与され、血清遊離 T_4 値の有意な低下と、血清 TSH 値の有意な上昇が認められている。変化の大きさを平均すると、甲状腺ホルモンに臨床的に有意な低下は認められなかったが、5 名の被験者の血清 TSH 値が 5 mU/L を上回っていた。事前の食事性ヨウ素の摂取量は、尿中ヨウ化物の測定値から、約 72〜100 μg/日と算出された。したがって、ヨウ化物の総摂取量は、約 600 μg/日〔0.0087 mg/kg 体重/日、英国国民食生活栄養調査(British National Diet and Nutrition Survey);英国栄養財団(British Nutrition Foundation, 2004)で示された女性(19〜64 歳)の平均体重 69 kg に基づく〕と算出された。ヨウ素の推定摂取量が約 117 μg/日(0.0017 mg/kg 体重/日、低摂取群)、163 μg/日(0.0023 mg/kg 体重/日、中摂取群)、834 μg/日(0.012 mg/kg 体重/日、高摂取群)の 3 つの地域のいずれかで、ヨウ素に長期曝露されてきた老人ホーム入居者を対象として行われた調査(Szabolcs et al., 1997)で、低、中、高の各摂取群の、顕性甲状腺機能低下症の罹患率は、それぞれ、0.8%、1.5%、7.6%であった。血清遊離 T_4 値の低下に伴って、血清 TSH 値が上昇していた($P = 0.006$)。

Paul et al.の試験(1988)では、甲状腺疾患と抗甲状腺抗体陽性の既往歴がなく、甲状腺機能が正常で健康な成人(男性 9 名、女性 9 名)に、ヨウ素が(ヨウ化ナトリウムとして)250、500、1,500 μg/日の用量で 14 日間投与された。ヨウ化物を投与する前の 24 時間尿中ヨウ化物排泄量に基づいて、事前のヨウ素摂取量は約 200 μg/日と推定された。よって、ヨウ化物の総摂取量は、約 450、700、1,700 μg/日(体重を 70 kg と仮定すると、約 0.0064、0.01、0.024 mg/kg 体重/日)と算出された。高用量群では、血清総 T_4 値、遊離 T_4 値、総 T_3 値が投

与前の値に比較して有意に低下し(5～10%)し、血清 TSH 値が投与前の値に比較して有意に増加(47%)した。投与期間中のホルモン値は、正常範囲内であった。また、この試験では、女性 9 名に、ヨウ素が 250 μg/日または 500 μg/日の用量で 14 日間連日投与された〔総摂取量は、それぞれ、約 450 μg/日(0.0064 mg/kg 体重/日)または 700 μg/日(0.010 mg/kg 体重/日)〕が、血清ホルモン値に有意な変化は認められなかった。

これと同質の Gardner et al.(1988)の試験では、健康で甲状腺機能が正常な成人男性 10 名に、ヨウ素(ヨウ化ナトリウムとして)が 500、1,500、4,500 μg/日の用量で 14 日間経口投与された。ヨウ化物を補給する前の 24 時間尿中ヨウ化物排泄量 256～319 μg/日に基づいて、ヨウ素の総摂取量は、800、1,800、4,800 μg/日(約 0.011、0.026、0.069 mg/kg 体重/日)と推定された。この試験では、ヨウ素の総摂取量が 800 μg/日(0.011 mg/kg 体重/日)の群では、血清甲状腺ホルモン値と血清 TSH 値への影響は認められなかったが、1,800 μg/日(0.026 mg/kg 体重/日)と 4,800 μg/日(0.069 mg/kg 体重/日)の群では、投与前に比較して、血清総 T_4 値と遊離 T_4 値に小さいが有意な一過性の低下(10%)が認められ、血清 TSH 値に上昇(48%)が認められている。

Robison et al.(1998)の試験データから、影響量は 1 mg/kg 体重/日、無影響量は 0.3 mg/kg 体重/日であると考えられる。この量は、Paul et al.(1988)と Gardner et al.（1988）が報告している値と比較するとかなり高いことから、人によっては甲状腺抑制が起こることなく高用量のヨウ素に耐えられることが示唆される。

Gardner et al.(1988)の試験や Paul et al.(1988)の試験などによって裏づけられている Boyages et al.(1989)の試験データより、可逆性の不顕性甲状腺機能低下症に基づいて、NOAEL である 0.01 mg/kg 体重/日を不確実係数 1 で割り、TDI は 0.01 mg/kg 体重と算出できる。

この用量が NOAEL であることと、この試験がヒトを対象としたものであること、および試験のコホートが最も感受性の高い集団であるとみなされることから、不確実係数 1 は適切であると考えられている。この NOAEL については、感受性の高いもう一つの集団と思われる高齢者に適用できると考えられることが、裏づけ試験によって示されている。

10.3 リスクの総合判定例

米国の一般集団では、大気を介するヨウ素曝露(平均濃度 0.7 μg/m^3)と飲料水を介するヨウ素曝露(<5 μg/L)により、TDI よりほぼ 2 桁低いヨウ素が摂取されている。ヨウ素添加塩とヨウ素の食品添加物は、食料品の中で最も重要なヨウ素供給源であることは間違いなく、すべての食事性ヨウ素の 50%を超える供給源となっている。米国の成人男性と成人女性の

食事性ヨウ素の平均摂取量は、ともに TDI の約 60%である。このことは、12 歳以上の 1 人あたりの食事摂取基準(以前の「1 日所要量」)が、150 µg/日とされている(WHO/UNICEF/ICCIDD, 2001; WHO, 2004a)ことと対比されるであろう。食事摂取基準は、母集団の 97.5%で生理学的機能が最適に保たれるための、必須栄養素の平均量である。これは、毎日摂取すべき絶対量ではなく、約 7 日間の間に平均して摂取すべき量である(FAO/WHO, 2002)。

10.4 健康リスク評価における不確実性

ヨウ素は、ヒトについての信頼できるデータが、臨床と疫学の両面から、多種多様な集団とすべての年齢群にわたって、幅広く集められている化学物質である。ヨウ素はまた、生理学的機能を正常に保つうえで不可欠であり、ヒトの成長、発達、代謝、神経機能に必要な元素でもある。したがって、ヨウ素の耐容 1 日摂取量(TDI)を算出する場合は、健康影響に基づいた耐容摂取量の値が安全側を考慮し過ぎて、ヒトの健康維持に必要とされる所要量の値より小さくならないように、注意する必要がある。1 という不確実係数は、TDI 設定の目的とヒトの健康保護に見合った値である。0.01 mg/kg 体重/日という TDI は、ヨウ素への過剰曝露からヒトの健康を保護する必要性と、ヨウ素への曝露量がヨウ素の所要食事摂取量と矛盾しないようにする必要性のどちらも満たしている。

食事性ヨウ素の必要性については、個人や集団によるばらつきの程度がわからないため、TDI の不確実性が生じている。地理的なヨウ素欠乏地域で必要とされるヨウ素補給の程度も、このばらつきによって大きくなったり小さくなったりする。ばらつきは、ヒトの遺伝的多様性、様々な飲食物中のヨウ素の生物学的利用性の差、ヨウ素摂取量の増加に対する耐性の発現(または欠如)に起因している可能性がある。他にも、ヨウ素の生物学的要求量やヨウ素を含有している甲状腺ホルモンの生理学的調節に影響を及ぼす可能性のある、多数の要因が関連している。加えて、食事性ヨウ素の添加開始後の、健康管理担当者や一般集団における意識の高まりも、TDI より低い摂取量における甲状腺機能亢進症の所見に対する解釈に影響を与える可能性がある。

11. 化学物質の適正管理に関する国際機関間プログラム(IOMC)機関によるこれまでの評価

ヨウ素の WHO 推奨摂取量(ヒトの要求量)は、成人が 150 µg/日、妊娠・授乳中の女性が 200 µg/日、1〜12 ヵ月の小児が 50 µg/日、1〜6 歳が 90 µg/日、7〜12 歳が 120 µg/日である

（WHO/UNICEF/ICCIDD, 2001; WHO, 2004a）。

WHO は、飲料水中のヨウ素については関連データがないため、ガイドラインを定めていない（WHO, 2004c）。ヨウ素は、飲料水の消毒に長期間にわたって使用されることはないため、飲料水によるヨウ素への生涯曝露の可能性はない。

REFERENCES

Aboul-Khair SA, Buchanan TJ, Crooks J, Turnbull AC (1966) Structural and functional development of the human foetal thyroid. *Clinical Science*, 31:415–424.

Ahmed M, Doe RP, Nuttall FQ (1974) Triiodothyronine thyrotoxicosis following iodide ingestion: A case report. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 38:574–576.

Allen EM, Braverman LE (1990) The effect of iodine on lymphocytic thyroiditis in the thymectomized Buffalo rat. *Endocrinology*, 127(4):1613–1616.

Allen EM, Appel MC, Braverman LE (1986) The effect of iodide ingestion on the development of spontaneous lymphocytic thyroiditis in the diabetes-prone BB/W rat. *Endocrinology*, 118(5):1977–1981.

Amdur MO (1978) Respiratory response to iodine vapor alone and with sodium chloride aerosol. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 4:619–630.

Andersen S, Hvingel B, Laurberg P (2002) Iodine content of traditional Greenlandic food items and tap water in East and West Greenland. *International Journal of Circumpolar Health*, 61:332–340.

Andersson S, Forsman U (1997) Determination of total iodine in biological material by alkaline ashing and column-switching ion-pair liquid chromatography. *Journal of Chromatography B, Biomedical Application*, 692:53–59.

Ares S, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G (1994) Iodine content of infant formulas and iodine intake of premature babies: high risk of iodine deficiency. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition*, 71(3):F184–F191.

Arrington LR, Taylor RN, Ammerman CB, Shirley RL (1965) Effects of excess dietary iodine upon rabbits, hamsters, rats and swine. *Journal of Nutrition*, 87:394–398.

ATSDR (1999) *Toxicological profile for ionizing radiation*. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

ATSDR (2004) *Toxicological profile for iodine*. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Bacher-Stier C, Riccabona G, Totsch M, Kemmler G, Oberaigner W, Moncayo R (1997) Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in an endemic goiter country. *Thyroid*, 7(5):733–741.

Bagchi N, Brown TR, Urdanivia E, Sundick RS (1985) Induction of autoimmune thyroiditis in chickens by dietary iodine. *Science*, 230:325–327.

Bair WJ, Snyder MD, Walters RA, Keough RF (1963) Effect of I^{127} on thyroid uptake of inhaled I^{131}. *Health Physics*, 9:1399–1410.

Bakheet SMB, Hammami MM, Hemidan A, Powe JE, Bajaafar F (1998) Radioiodine secretion in tears. *Journal of Nuclear Medicine*, 39(8):1452–1454.

Bakiri F, Djemli FK, Mokrane LA, Djidel FK (1998) The relative roles of endemic goiter and socioeconomic developmental

status in the prognosis of thyroid carcinoma. *Cancer*, 82:1146–1153.

Ballad RV, Holman DW, Hennecke EW, Johnson JE, Manuel OK, Nicholson LM (1976) Iodine-129 in thyroids of grazing animals. *Health Physics*, 30:345–350.

Baltisberger ML, Minder CE, Burgi H (1995) Decrease of incidence of toxic nodular goiter in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology*, 132:546–549.

Baumgartner TG (1976) Potassium iodide and iododerma. *American Journal of Hospital Pharmacology*, 33:601–603.

Belfiore A, La Rosa GL, Padova G, Sava L, Ippolito O, Vigneri R (1987) The frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from an iodine-deficient area. *Cancer*, 60:3096–3102.

Benotti J, Benotti N (1963) Protein-bound iodine, total iodine and butanol-extractable iodine by partial automation. *Clinical Chemistry*, 9:408–416.

Benotti J, Benotti N, Pino S, Gardyna H (1965) Determination of total iodine in urine, stool, diets and tissues. *Clinical Chemistry*, 11:932–936.

Berthelsew P, Thorup I, eds (2002) *Mechanisms of toxicity of chemicals affecting the function of the thyroid gland*. Tema Nord, Nordic Council of Ministers, Nordic Working Group on Food Toxicology and Risk Evaluation.

Beyer KH, Fehr DM, Gelarden RT, White WJ, Lang CM, Vesell ES (1981) Hydrochlorothiazide-induced ^{131}I excretion facilitated by salt and water. *Journal of Clinical Pharmacology*, 21(5–6):201–212.

Bichsel Y, von Gunten U (1999) Oxidation of iodine and hypoiodous acid in the disinfection of natural waters. *Environmental Science and Technology*, 33:4040–4045.

Black A, Hounam RF (1968) Penetration of iodine vapour through the nose and mouth and the clearance and metabolism of the deposited iodine. *Annals of Occupational Hygiene*, 11:209–225.

Book SA, Goldman M (1975) Thyroidal radioiodine exposure of the fetus. *Health Physics*, 29:874–877.

Bostanci I, Sarioglu A, Ergin H, Aksit A, Cinbis M, Akalin N (2001) Neonatal goiter caused by expectorant usage. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 14(8):1161–1162.

Boulos MS, Becker VJ, Manuel OK (1973) Iodine-129 in thyroid glands. *Health Physics*, 24:375–378.

Bourdoux PP, Ermans AM, Mukalay A, Filetti S, Vigneri R (1996) Iodine-induced thyrotoxicosis in Kivu, Zaire. *Lancet*, 347:552–553.

Boyages SC, Bloot AM, Maberly GF, Eastman CJ, Mu L, Qidong Q, Derun L, van der Gaag RD, Drexhage HA (1989) Thyroid autoimmunity in endemic goitre caused by excessive iodine intake. *Clinical Endocrinology*, 31:452–465.

Braverman LE, Roti E (1996) Effects of iodine on thyroid function. *Acta Medica Austriaca*, 23:4–9.

Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K (1970) Conversion of thyroxine (T_4) to triiodothyronine (T_3) in athyreotic human subjects. *Journal of Clinical Investigation*, 49:855–864.

Bricker NS, Hlad CJ (1955) Observations on the mechanism of the renal clearance of I^{131}. *Journal of Clinical Investigation*, 34:1057–1072.

British Nutrition Foundation (2004) *Summary of the findings of Volume 4 of the National Diet and Nutrition Survey (NDNS) of adults aged 19–64 years*. London, British Nutrition Foundation.

Brown-Grant K (1961) Extrathyroidal iodide concentrating mechanisms. *Physiology Reviews*, 41:189–213.

Bürgi H, Kohler M, Morselli B (1998) Thyrotoxicosis incidence in Switzerland and benefit of improved iodine supply. *Lancet*, 352:1034.

Caldwell KL, Maxwell CB, Makhmudov A, Pino S, Braverman LE, Jones RL, Hollowell JG (2003) Use of inductively coupled plasma mass spectrometry to measure urinary iodine in NHANES 2000: Comparison with previous method. *Clinical Chemistry*, 49(6):1019–1021.

Caldwell KL, Makhmudov A, Jones RL, Hollowell JG (2005a) EQUIP: a worldwide program to ensure the quality of urinary iodine procedures. *Accreditation and Quality Assurance: Journal for Quality, Comparability and Reliability in Chemical Measurement*, 10(7):356–361.

Caldwell KL, Jones R, Hollowell JG (2005b) Urinary iodine concentration: United States National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2002. *Thyroid*, 15(7):692–699.

Cantin M (1967) Skeletal muscle lesions in iodide-treated rats. *Archives of Pathology*, 83:500–506.

Capen CC, Dybing E, Rice JM, Wilbourn JD, eds (1999) Consensus report. In: *Species differences in thyroid, kidney and urinary bladder carcinogenesis*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 1–14 (IARC Scientific Publications 147).

Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG (2005) Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics and Gynecology*, 105:239–245.

Cavalieri RR (1997) Iodine metabolism and thyroid physiology: Current concepts. *Thyroid*, 7(2):177–181.

CDC (2003) *Laboratory guide to the measurement of iodine in urine and salt*. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention.

Chameides WL, Davis DD (1980) Iodine, its possible role in tropospheric photochemistry. *Journal of Geophysical Research*, 85:7383–7398.

Chow CC, Phillips DIW, Lazarus JH, Parkes AB (1991) Effect of low dose iodide supplementation on thyroid function in potentially susceptible subjects: Are dietary iodide levels in Britain acceptable? *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 34:413–416.

Clark MN (1981) A fatal case of iodine poisoning. *Clinical Toxicology*, 18(7):807–811.

Coakley JC, Francis I, Gold H, Mathur K, Connelly JF (1989) Transient primary hypothyroidism in the newborn: Experience of the Victorian Neonatal Screening Programme. *Australian Paediatric Journal*, 25:25–30.

Cohen BI (1985) The origin of I in soil and the ^{129}I problem. *Health Physics*, 49(2):279–285.

Comar CL, Wentworth RA, Georgi JR (1963) Thyroidal deposition in man, rat and dog of radioiodine from milk and non-milk sources. *Health Physics*, 9:1249–1252.

Connolly RJ (1971a) The changing iodine environment of Tasmania. *Medical Journal of Australia*, 2:1191–1193.

Connolly RJ (1971b) An increase in thyrotoxicosis in southern Tasmania after an increase in dietary iodine. *Medical Journal of Australia*, 1(24):1268–1271.

Connolly RJ, Vidor GI, Stewart JC (1970) Increase in thyrotoxicosis in endemic goiter area after iodation of bread. *Lancet*, 1(7645):500–502.

Conrad LM, Hemken RW (1978) Milk iodine as influenced by an iodophor teat dip. *Journal of Dairy Science*, 61:776–780.

Cox RA, Bloss WJ, Jones RL, Dowley DM (1999) OIO and the atmospheric cycle of iodine. *Geophysical Research Letters*, 26(13):1857–1860.

Cuddihy RG (1966) Thyroidal iodine-131 uptake, turnover and blocking in adults and adolescents. *Health Physics*, 12:1021–1025.

Darras VM, Hume R, Visser TJ (1999) Regulation of thyroid hormone metabolism during fetal development. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 151:37–47.

D'Avanzo B, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Talamine R (1995) History of thryoid diseases and subsequent thyroid cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 4:193–199.

Delange FM, Ermans A-M (1996) Iodine deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The thyroid: A fundamental and clinical text*, 7th ed. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, pp. 296–316.

Delange F, Hetzel B (2003) The iodine deficiency disorders. In: *The thyroid and its diseases*. Thyroid Disease Manager (http://thyroidmanager.org/Chapter20/20-contents.htm).

Delange F, de Benoist B, Alnwick D (1999) Risks of iodine-induced hyperthyroidism after correction of iodine deficiency by iodized salt. *Thyroid*, 9(6):545–556.

Delange F, de Benoist B, Burgi H, ICCIDD Working Group (2002) Determining median urinary concentration that indicates adequate iodine intake at population level. *Bulletin of the World Health Organization*, 80:6333–6336.

Dyck RF, Bear RA, Goldstein MB, Halperin ML (1979) Iodine/iodide toxic reaction: Case report with emphasis on the nature of the metabolic acidosis. *Canadian Medical Association Journal*, 120:704–706.

Dydek GJ, Blue PW (1988) Human breast milk excretion of iodine-131 following diagnostic and therapeutic administration to a lactating patient with Graves' disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 29:407–410.

Eckhardt K, Gocke E, King M-T, Wild D (1982) Mutagenic activity of chlorate, bromate, and iodate. *Mutation Research*, 97:185.

EGVM (2002) *Safe upper levels for vitamins and minerals. Draft report*. London, Expert Group on Vitamins and Minerals, August, pp. 205–214.

Engler D, Burger AG (1984) The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocrine Reviews*, 5(2):151–184.

EPA (1986) *Iodination of nutrients in the presence of chlorine based disinfectants used in drinking water treatment*. Research Triangle Park, NC, United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Health Effects Research Laboratory (NTIS PB87180683).

European Commission (2002) Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. *Official Journal of the European Communities*, L183:51–57.

Evans TC, Kretzschmar RM, Hodges RE, Song CH (1967) Radioiodine uptake studies of the human fetal thyroid. *Journal of Nuclear Medicine*, 8:157–165.

FAO/WHO (2002) *Human vitamin and mineral requirements*. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations; and Geneva, World Health Organization.

FDA (1974) *Iodine in foods: Chemical methodology and sources of iodine in the human diet*. Washington, DC, United States Food and Drug Administration, Bureau of Foods, Division of Nutrition (PB-233-559).

FDA (1989) *Iodine toxicity*. Washington, DC, United States Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition (NTIS PB89 183016).

Feldt-Rasmussen U (2001) Iodine and cancer. *Thyroid*, 11(5):483–486.

Finkelstein R, Jacobi M (1937) Fatal iodine poisoning: A clinico-pathologic and experimental study. *Advances in Internal Medicine*, 60:1283–1296.

Fioretti F, Tavani A, Gallus S, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C (1999) Case–control study of thryoid cancer in northern Italy: attributable risk. *International Journal of Epidemiology*, 24(8):626–630.

Fischer PWF, Campbell JS, Giroux A (1989) Effect of dietary iodine on autoimmune thyroiditis in the BB Wistar rat. *Journal of Nutrition*, 119:502–507.

Fisher DA, Oddie TH, Burroughs JC (1962) Thyroidal radioiodine uptake rate measurement in infants. *American Journal of Diseases of Children*, 103:738–749.

Fisher DA, Oddie TH, Epperson D (1965) Effect of increased dietary iodide on thyroid accumulation and secretion in euthyroid Arkansas subjects. *Journal of Clinical Endocrinology*, 25:1580–1590.

Fradkin JE, Wolff J (1983) Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine*, 62(1):1–20.

Franceschi S (1998) Iodine intake and thyroid carcinoma — a potential risk factor. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 106(Suppl. 3):S38–S44.

Franceschi S, Dal Maso L (1999) Hormonal imbalances and thyroid cancers in humans. In: Capen CC, Dybing E, Rice JM, Wilbourn JD, eds. *Species differences in thyroid, kidney and urinary bladder carcinogenesis*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 33–43 (IARC Scientific Publications 147).

Franceschi S, La Vecchia C (1994) Thyroid cancer. In: Doll R, Fraumeni JF Jr, Muir CS, eds. *Trends in cancer incidence and mortality*. Woodbury, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, pp. 393–422 (Cancer Surveys, Volume19/20).

Franceschi S, Fassina A, Talamini R, Mazzolini A, Vianello S, Bidoli E, Serraino D, La Vecchia C (1989) Risk factors for thyroid cancer in northern Italy. *International Journal of Epidemiology*, 18:578–584.

Franceschi S, La Vecchia C, Bidoli E (1998) High incidence of thyroid cancer in central Italy. *International Journal of Cancer*, 77:481–482.

Fuge R (1987) Iodine in the environment: Its distribution and relationship to human health. In: Hemphill DD, ed. *Trace substances in environmental health*. Columbia, MO, University of Missouri, pp. 74–87.

Fuge R (2005) Soils and iodine deficiency. In: Selinus O, Alloway B, Centeno JA, Finkelman RB, Fuge R, Lindh U, Smedley P, eds. *Essentials of medical geology: Impacts of the natural environment on public health*. Amsterdam, Elsevier Academic Press, pp. 417–433.

Gäbler H-E, Heumann KG (1993) Determination of atmospheric iodine species using a system of specifically prepared filters and IDMS. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, 345:53–59.

Galanti MR, Sparén P, Karlsson A, Grimelius L, Ekbom A (1995) Is residence in areas of endemic goiter a risk factor for thyroid cancer? *International Journal of Cancer*, 61:615–621.

Galina MP, Avnet NL, Einhorn A (1962) Iodides during pregnancy: An apparent cause of neonatal death. *New England Journal of Medicine*, 267:1124–1127.

Gao QJ, Zhang SY, Xu ZL, Liu Y, Wang P, Zhang S (2002) Study on the dose–response relationship between the iodine dose administered and the morphological stereology of thyroid in mice. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 36(1):38–40.

Gardner DF, Centor RM, Utiger RD (1988) Effects of low dose oral iodide supplementation on thyroid function in normal men. *Clinical Endocrinology*, 28:283–288.

Gavin LA, Livermore BM, Cavalieri RR, Hammond ME, Castle JN (1980) Serum concentration, metabolic clearance, and production rates of 3,5,3'-triiodothyroacetic acid in normal and athyreotic man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 51(3):529–534.

Georgitis WJ, McDermott MT, Kidd GS (1993) An iodine load from water-purification tablets alters thyroid function in humans. *Military Medicine*, 158:794–797.

Goldschmidt VM (1958) *Geochemistry*. London, Oxford University Press, pp. 602–620.

Gorodinskiy SM, Yes'kova-Soskovets LS, Rokhlin MI, Sokolov YY, Turkin AD, Fishevskaya EA, Cherednichenko VA, Shatskiy SN, Shorokhov AI (1979) *Penetration of gaseous I^{131} through human skin*. Dayton, OH, Wright-Patterson Air Force Base, Foreign Technology Division (NTIS ADA087882).

Gosselin RE, Hodge HC, Smith RP, Gleason MN (1976) *Clinical toxicology of commercial products: Acute poisoning*, 4th ed. Baltimore, MD, Williams and Wilkins, pp. 181–182.

Gushurst CA, Midler JA, Green JA, Edor FS (1984) Breastmilk iodide reassessment in the 1980s. *Paediatrics*, 73:354.

Guyton AC, Hall JE, eds (1996) *Textbook of medical physiology*, 9th ed. Philadelphia, PA, W.B. Saunders Company.

Hakulinen T, Andersen AA, Malker B, Pukkala E, Schou G, Tulinius H (1986) Trends in cancer incidence in the Nordic countries. A collaborative study of the five Nordic Cancer Registries. *Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica, Section A*, 94(Suppl. 288):7–125.

Hales I, Reeve T, Myhill J, Dowda K (1969) Goitre: Seasonal fluctuations in New South Wales. *Medical Journal of Australia*, 1:378–380.

Han JS (1992) Effects of various chemical compounds on spontaneous and hydrogen peroxide–induced reversion in strain TA104 of *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research*, 266(2):77–84.

Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (2001) *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, 10th ed. New York, NY, McGraw-Hill Companies, Inc.

Harrison J (1963) The fate of radioiodine applied to human skin. *Health Physics*, 9:993–1000.

Hassan AI, Aref GH, Kassem AS (1968) Congenital iodide-induced goiter with hypothyroidism. *Archives of Disease in Childhood*, 43:702–704.

Hays MT (2001) Estimation of total body iodine content in normal young men. *Thyroid*, 11(7):671–675.

Hedrick WR, DiSimone RN, Keen RL (1986) Radiation dosimetry from breast milk excretion of radioiodine and pertechnetate. *Journal of Nuclear Medicine*, 27:1569–1571.

Hetzel BS (2002) Eliminating iodine deficiency disorders — the role of the International Council in the global partnership. *Bulletin of the World Health Organization*, 80(5):410–417.

Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders DW, Gunter EW, Maberly GF, Braverman LE, Pino S, Miller DT, Garbe PL, DeLozier DM, Jackson RJ (1998) Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971–1974 and 1988–1994). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83:3401–3408.

Horn B, Kabins SA (1972) Iodide fever. *American Journal of Medical Sciences*, 264(6):467–471.

Horn-Ross PL, Morris JS, Lee M, West DW, Whittemore AS, McDougall IR, Nowels K, Stewart SL, Spate VL, Shiau AC, Krome MR (2001) Iodine and thyroid cancer risk among women in a multiethnic population: the Bay Area Thyroid Cancer Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 10(9):979–985.

Hou X, Chai X, Qian Q, Li Chunsheng L, Chen Q (1997) Determination of bromine and iodine in normal tissues from Beijing healthy adults. *Biological Trace Element Research*, 56:225–230.

Iancu T, Boyanower Y, Laurian N (1974) Congenital goiter due to maternal ingestion of iodide. *American Journal of Diseases of Children*, 128:528–530.

IARC (2003) *Cancer incidence in five continents. Vol. VIII*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 781 pp. (IARC Scientific Publications 155).

ICCIDD (2003) *Current IDD status database*. Geneva, International Council for the Control of Iodine Deficiency

Disorder (http://www.people.virginia.edu/~jtd/iccidd/mi/cidds.html).

ICRP (1975) *Report of the Task Group on Reference Man*. Oxford, Pergamon Press (International Commission on Radiological Protection Publication No. 23).

ICRP (1996) *Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 4. Inhalation dose coefficients*. Oxford, Pergamon Press (International Commission on Radiological Protection Publication No. 71).

ICRP (2001) *The ICRP database of dose coefficients: Workers and members of the public. Version 2.01*. Stockholm, International Commission on Radiological Protection.

IOM (2000) *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington, DC, National Academy Press, National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, p. 258.

IOM (2001) *Dietary reference intakes. A report of the Institute of Medicine*. Washington, DC, National Academy Press, National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, pp. 8-1 to 8-27.

IPCS (2005a) *International Chemical Safety Card — Iodine*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0167; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc01/icsc0167.pdf).

IPCS (2005b) *International Chemical Safety Card — Hydrogen iodide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1326; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc13/icsc1326.pdf).

IPCS (2005c) *International Chemical Safety Card — Iodine cyanide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0662; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc06/icsc0662.pdf).

Jahreis G, Hausmann W, Kiessling G, Franke K, Leiterer M (2001) Bioavailability of iodine from normal diets rich in dairy products — results of balance studies in women. *Experimental and Clinical Endocrinology of Diabetes*, 109(3):163–167.

Jenkins KJ, Hidiroglou M (1990) Effects of elevated iodine in milk replacer on calf performance. *Journal of Dairy Science*, 73:804–807.

Jubiz W, Carlile S, Lagerquist LD (1977) Serum thyrotropin and thyroid hormone levels in humans receiving chronic potassium iodide. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 44:379–382.

Kahaly G, Dienes HP, Beyer J, Hommel G (1997) Randomized, double blind, placebo-controlled trial of low dose iodide in endemic goiter. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(12):4049–4053.

Kahaly GJ, Dienes HP, Beyer J, Hommel G (1998) Iodide induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goitre: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Endocrinology*, 139:290–297.

Kanno J, Onodera H, Furuta K, Maekawa A, Kasuga T, Hayashi Y (1992) Tumor-promoting effects of both iodine deficiency and iodine excess in the rat thyroid. *Toxicologic Pathology*, 20:226–235.

Kearns JE, Philipsborn HF (1962) Values for thyroid uptake of I^{131} and protein-bound iodine in "normal" individuals from birth to twenty years. *Quarterly Bulletin of the Northwestern University Medical School*, 36:47–50.

Kerl W, Becker JS, Dietze H-J, Dannecker W (1996) Determination of iodine using a special sample introduction system coupled to a double-focusing sector field inductively coupled plasma mass spectrometer. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 11:723–726.

Kessler FK, Laskin DL, Borzelleca JF, Carchman A (1980) Assessment of somatogenotoxicity of povidone-iodine using two in vitro assays. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 4(2–3):327–335.

Khan F, Einbinder JM, Seriff NS (1973) Suppurative ulcerating iododerma — a rare manifestation of inorganic iodide hypersensitivity. *New England Journal of Medicine*, 289:1018–1020.

Khan LK, Ruowel LI, Gootnick D, Peace Corps Thyroid Investigation Group (1998) Thyroid abnormalities related to iodine excess from water purification units. *Lancet*, 352:1519.

Kim WS, McGlothlin JD, Kupel RE (1981) Sampling and analysis of iodine in the industrial atmosphere. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 42(3):187–190.

Kincaid MC, Green WR, Hoover RE, Farmer ER (1981) Iododerma of the conjunctiva and skin. *Ophthalmology*, 88:1216–1220.

Kint A, Van Herpe L (1977) Iododerma. *Dermatologica*, 155(3):171–173.

Kocher DC (1981) On the long-term behavior of ^{129}I in the terrestrial environment. In: *International symposium on migration in the terrestrial environment of long-lived radionuclides from the nuclear fuel cycle, Knoxville, TN, 27–31 July*. Symposium organized by the International Atomic Energy Agency, the Commission of the European Communities, and the Nuclear Energy Agency of the Organisation for Economic Co-operation and Development (IAEA-SM-257/56).

Kolonel LN, Hankin JH, Wilkens LR, Fukkunaga FH, Hinds MW (1990) An epidemiologic study of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer Causes and Control*, 1:223–234.

Konno N, Yuri K, Miura K, Kumagai M, Murakami S (1993) Clinical evaluation of the iodide/creatinine ratio of casual urine samples as an index of daily iodide excretion in a population study. *Endocrine Journal*, 40(1):163–169.

Konno N, Makita H, Yuri K, Iizuka N, Kawasaki K (1994) Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 78(2):393–397.

Koutras DA (1996) Control of efficiency and results, and adverse effects of excess iodine administration on thyroid function. *Annales d'Endocrinologie (Paris)*, 57:463–469.

Krari N, Berre S, Allain P (1992) Effects of thyroparathyroidectomy on the distribution of bromine and iodine in rat tissues. *Biological Trace Element Research*, 32:275–279.

Kurtz SC, Aber RC (1982) Potassium iodide as a cause of prolonged fever. *Archives of Internal Medicine*, 142:1543–1544.

Langer P, Moravec R, Ohradka B, Foldes O (1988) Iodothyronines in human bile. *Endocrinology Experiments*, 22:35–39.

Larsen PR, Davies TF, Hay ID (1998) The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larson PR, eds. *Williams textbook of endocrinology*, 9th ed. Philadelphia, PA, W.B. Saunders Company, pp. 390–515.

Laturnus F (2001) Marine macroalgae in polar regions as natural sources for volatile organohalogens. *Environmental Science and Pollution Research*, 8(2):103–108.

Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR (1998) Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: A comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(3):765–769.

Lauerberg P, Andersen S, Pedersen IB, Oversen L, Knudsen N (2003) Humic substances in drinking water and the epidemiology of thyroid disease. *BioFactors*, 19:149–153.

Law LW (1938) The effects of chemicals on the lethal mutation rate in *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 24:546–550.

Lawes SC (1992) ^{123}I excretion in breast milk — additional data. *Nuclear Medicine Communications*, 13:570–572.

Lazarus JH, Parkes AB, John R, Diaye MN, Prysor-Jones SG (1992) Endemic goiter in Senegal: Thyroid function, etiologic factors and treatment with oral iodized salt. *Acta Endocrinologica*, 126:149–154.

Lee SM, Lewis J, Buss DH, Holcombe GD, Lawrance PR (1994) Iodine in British foods and diets. *British Journal of Nutrition*, 72:435–446.

Leger AF, Massin JP, Laurent MF, Vincens M, Auriol M, Helal OB, Chomette G, Savoie JC (1984) Iodine-induced thyrotoxicosis: Analysis of eighty-five consecutive cases. *European Journal of Clinical Investigation*, 14:449–455.

LeMar HJ, Georgitis WJ, McDermott MT (1995) Thyroid adaptation to chronic tetraglycine hydroperiodide water purification tablet use. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 80:220–223.

Levi F, Vecchia CL, Randriamiharisoa A (1991) Cancer mortality in Switzerland, 1985–89. *Sozial- und Präventivmedizin*, 36:112–126.

Li M, Boyages SC (1994) Iodide induced lymphocytic thyroiditis in the BB/W rat: Evidence of direct toxic effects of iodide on thyroid subcellular structure. *Autoimmunity*, 18:31–40.

Li M, Qu C, Qian Q, Jia Q, Eastman CJ, Collins JK, Liu D, Zhang P, Zhang C, Wang H, Boyages SC, Jupp JJ, Maberly GF (1987) Endemic goitre in central China caused by excessive iodine intake. *Lancet*, 2(8553):257–259.

Li M, Eastman CJ, Boyages SC (1993) Iodine induced lymphocytic thyroiditis in the BB/W rat: Early and late immune phenomena. *Autoimmunity*, 14:181–187.

Liesenkötter KP, Gopel W, Bogner U, Stach B, Gruters A (1996) Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *European Journal of Endocrinology*, 134:443–448.

Lyday PA (2004) Iodine. In: *U.S. Geological Survey Minerals Yearbook — 2003*. United States Department of the Interior, United States Geological Survey (http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/iodine/iodinmyb03.pdf).

Maberly GF (1994) Iodine deficiency disorders: Contemporary scientific issues. *Journal of Nutrition*, 124(8):1473S–1478S.

MAFF (2000) *Iodine in milk*. London, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (Food Surveillance information Sheet 198).

Mäkelä JM, Hoffmann T, Holzke C, Vakeva M, Suni T, Mattila T, Alto PP, Tapper U, Kauppinen EI, O'Dowd CD (2002) Biogenic iodine emissions and identification of end-products in coastal ultrafine particles during nucleation bursts. *Journal of Geophysical Research*, 107(D19):8110.

Mandel SJ, Mandel L (2003) Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid*, 13:265–271.

Mangkoewidjojo S (1979) *I. Pathologic effects of polybrominated biphenyls in rats fed a diet containing excessive iodine. II. Pathologic changes in calves after oral administration of excessive iodine for six months* [Ph.D. dissertation]. East Lansing, MI, Michigan State University, p. 193.

Mao IF, Chen ML, Ko YC (2001) Electrolyte loss in sweat and iodine deficiency in a hot environment. *Archives of Environmental Health*, 56(3):271–277.

Martin MM, Rento RD (1962) Iodine goiter with hypothyroidism in 2 newborn infants. *Journal of Pediatrics*, 61:94–99.

McClellan RO, Rupprecht FC, eds (1968) *Radioiodine metabolism in the beagle dog — the importance of age and mode of ^{131}I exposure. Fission product inhalation program annual report 1967–1968*. Albuquerque, NM, Lovelace Foundation for Medical Education and Research, pp. 122–127.

Mehta RD, von Borstel RC (1982) Effect of growth phase and different solvents on the genetic activity and cell toxicity of diethylstilbestrol in *Saccharomyces cerevisiae*. *Environmental Mutagenesis*, 4:417.

Meinhold H, Beckert A, Wenzel KW (1981) Circulating diiodotyrosine: Studies of its serum concentration, source, and turnover using radioimmunoassay after immunoextraction. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 53(6):1171–1178.

Meinhold H, Olbricht T, Schwartz-Porsche D (1987) Turnover and urinary excretion of circulating diiodotyrosine. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 64(4):794–800.

Meinhold H, Gramm HJ, Meissner W, Zimmermann J, Schwander J, Dennhardt R, Voigt K (1991) Elevated serum diiodotyrosine (DIT) in severe infections and sepsis: DIT, a possible new marker of leukocyte activity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 72:945–953.

Meng W, Schindler A (1998) Iodine supply in Germany. In: Delange F, Robertson A, McLoughney E, Gerasimov G, eds. *Elimination of iodine deficiency disorders (IDD) in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States, and the Baltic States*. Geneva, World Health Organization, pp. 21–30 (WHO/EURO/NUT/98.1).

Merkle J, Zeller H (1979) Absence of povidone-iodine-induced mutagenicity in mice and hamsters. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68(1):100–102.

Morgan A, Morgan DJ, Arkell GM (1967a) A study of the retention and subsequent metabolism of inhaled methyl iodide. In: Davies CN, ed. *Inhaled particles and vapours II*. Oxford, Pergamon Press, pp. 309–321.

Morgan A, Morgan DJ, Evans JC, Lister BAJ (1967b) Studies on the retention and metabolism of inhaled methyl iodide — II: Metabolism of methyl iodide. *Health Physics*, 13:1067–1074.

Morgan A, Morgan DJ, Black A (1968) A study on the deposition, translocation and excretion of radioiodine inhaled as iodine vapour. *Health Physics*, 15:313–322.

Morgan DJ, Morgan A (1967) Studies on the retention and metabolism of inhaled methyl iodide — I: Retention of inhaled methyl iodide. *Health Physics*, 13:1055–1065.

Morita S, Umezaki N, Ishibashi M, Kawamura S, Inada C, Hayabuchi N (1998) Determining the breast-feeding interruption schedule after administration of ^{123}I-iodide. *Annals of Nuclear Medicine*, 12(5):303–306.

Morrison RT, Birkbeck JA, Evans TC, Routh JI (1963) Radioiodine uptake studies in newborn infants. *Journal of Nuclear Medicine*, 4:162–166.

Mostbeck A, Balvan G, Bauer P, Eber O, Atefie K, Dam K, Feichtinger H, Fritzsche H, Hayld H, Kohn H, Konig B, Koriska K, Kroiss A, Lind P, Markt B, Maschek W, Pesl H, Ramschak-Schwarzer S, Riccabona G, Stockhammer M, Zechmann W (1998) The incidence of hyperthyroidism in Austria from 1987 to 1995 before and after an increase in salt iodization in 1990. *European Journal of Nuclear Medicine*, 25(4):367–374.

Moxon RE (1984) Automatic methods for the determination of total inorganic iodine and free iodide in waters. *Analyst*, 109:425–430.

Myant NB (1956) Enterohepatic circulation of thyroxine in humans. *Clinical Science (London)*, 15(4):551–555.

Nagataki S, Shizume K, Nakao K (1967) Thyroid function in chronic excess iodide ingestion: Comparison of thyroidal absolute iodine uptake and degradation of thyroxine in euthyroid Japanese subjects. *Journal of Clinical Endocrinology*, 27:638–647.

Namba H, Yamashita S, Kimura H, Yokoyama N, Usa T, Otsure A, Izumi M, Nagataki S (1993) Evidence of thyroid volume increase in normal subjects receiving excess iodide. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 76(3): 605–608.

NAS (1974) *Geochemistry and the environment. Vol. I. The relation of selected trace elements to health and disease.* Washington, DC, National Academy of Sciences (NTIS PB80-135197).

NCRP (1983) *Iodine-129: Evaluation of releases from nuclear power generation*. Bethesda, MD, National Council on Radiation Protection and Management (NCRP Report No. 75).

Newton GL, Clawson AJ (1974) Iodine toxicity: Physiological effects of elevated dietary iodine on pigs. *Journal of Animal Science*, 39(5):879–884.

NIOSH (1994) Method Number 6005, Issue 2: Iodine. In: *NIOSH manual of analytical methods*, 4th ed. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health (http://www.cdc.gov/niosh/nmam/pdfs/6005.pdf; accessed 13 December 2005).

Noble B, Yoshida T, Rose NR, Bigazzi PE (1976) Thyroid antibodies in spontaneous autoimmune thyroiditis in the Buffalo rat. *Journal of Immunology*, 117(5 Pt 1):1447–1455.

NRC (2004) *Distribution and administration of potassium iodide in the event of a nuclear incident*. Washington, DC, National Research Council, National Academies Press (http://books.nap.edu/catalog/10868.html?onpi_newsdoc120403).

Ogborn RE, Waggener RE, VanHove E (1960) Radioactive-iodine concentration in thyroid glands of newborn infants. *Pediatrics*, 26:771–776.

Ohno S (1971) Determination of iodine and bromine in biological materials by neutron activation analysis. *Analyst*, 96:423–426.

Oliner L, Kohlenbrener RM, Fields T, Kunstadter RH (1957) Thyroid function studies in children: Normal values for thyroidal I^{131} uptake and PbI^{131} levels up to the age of 18. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 17:61–75.

Oliver LL, Ballad RV, Manuel OK (1982) ^{129}I in Missouri thyroids. *Health Physics*, 42:425–432.

Olson WG, Stevens JB, Anderson J, Haggard DW (1984) Iodine toxicosis in six herds of dairy cattle. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*, 184(2):179–181.

OSHA (1994) *Method Number ID-212: Iodine in workplace atmospheres (impregnated activated beaded charcoal)*. Washington, DC, United States Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration (http://www.osha-slc.gov/dts/sltc/methods/inorganic/id212/id212.html; accessed 13 December 2005).

Parfitt K, ed. (1999) Thyroid and antithyroid drugs. In: *Martindale: The complete drug reference*, 32nd ed. London, Pharmaceutical Press.

Paschke R, Vogg M, Winter J, Wawschinek O, Eber O, Usadel KH (1994) The influence of iodine on the intensity of the intrathyroidal autoimmune process in Graves' disease. *Autoimmunity*, 17:319–325.

Paul T, Meyers B, Witorsch RJ, Pino S, Chipkin S, Ingbar SH, Braverman LE (1988) The effect of small increases in dietary iodine on thyroid function in euthyroid subjects. *Metabolism*, 37(2):121–124.

Pearce EN, Gerber AR, Gootnick DB, Khan LK, Li R, Pino S, Braverman LE (2002) Effect of chronic iodine excess in a cohort of long-term American workers in West Africa. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(12):5499–5502.

Pearce EN, Pino S, He X, Bazrafshan HR, Lee SL, Braverman LE (2004) Sources of dietary iodine: bread, cow's milk, and infant formula in the Boston area. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(7):3412–3424.

Pedersen K, Lindstedt G, Lundberg PA, Bengtsson C, Lapidus L, Nustrom E (1991) Thyroid disease in middle-aged and elderly Swedish women: Thyroid-related hormones, thyroid dysfunction and goiter in relation to age and smoking. *Journal of Internal Medicine*, 229:407–413.

Pedersen KM, Laurberg P, Iverson E, Knudsen PR, Gregersen HE, Rasmussen OS, Larsen PR, Eriksen GM, Johannesen PL (1993) Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 77(4):1078–1083.

Pedersen KM, Laurberg P, Nohr S, Jorgensen A, Andersen S (1999) Iodine in drinking water varies by more than 100-fold in Denmark. Importance for iodine content of infant formulation. *European Journal of Endocrinogy*, 140:400–403.

Peeters R, Fekete C, Goncalves C, Legradi G, Tu HM, Harney JW, Bianco AC, Lechan RM, Larsen PR (2001) Regional physiological adaptation of the central nervous system deiodinases to iodine deficiency. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 281(1):E54–E61.

Peña-Penabad C, De Unamuno P, Garcia-Silva J, Armijo M (1993) Vegetating iododerma and conjunctival involvement. *European Journal of Dermatology*, 3:671–673.

Penfold JL, Person CC, Savage JP, Morris LL (1978) Iodide induced goiter and hypothyroidism in infancy and childhood. *Australian Paediatric Journal*, 14:69–73.

Pennington JT (1988) Iodine. In: Smith KT, ed. *Handbook on trace minerals in foods: Their relationship to health and nutrition*. New York, NY, Marcel Dekker.

Pennington JT (1990a) Iodine concentrations in US milk: Variation due to time, season, and region. *Journal of Dairy Science*, 73:3421–3427.

Pennington JT (1990b) A review of iodine toxicity reports. *Journal of the American Dietetic Association*, 90:1571–1581.

Perrault G, Thieblemont P, Pasquier C, Marble G (1967) [Kinetics of the passage of soluble radioiodine through the respiratory epithelia following inhalation.] *Health Physics*, 13:707–718 (in French).

Pesavento M, Profumo A (1985) General procedure for the determination of trace amounts of iodine in natural water samples of unknown composition by spectrophotometric titration. *Analyst*, 110:181–183.

Pettersson B, Adami H-O, Wilander E, Coleman MP (1991) Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958–1981, by histopathologic type. *International Journal of Cancer*, 48:28–33.

Pettersson B, Coleman MP, Ron E, Adami H-O (1996) Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type. *International Journal of Cancer*, 65:13–19.

Pittman CS, Shimizu T, Burger A, Chambers JB (1980) The nondeiodinative pathways of thyroxine metabolism: 3,5,3',5'-tetraiodothyroacetic acid turnover in normal and fasting human subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 50(4):712–716.

Poston TM (1986) *Literature review of the concentration ratios of selected radioisotopes in freshwater and marine fish*. Richland, WA, Battelle Pacific Northwest Laboratories, pp. 1–21, 82–84, 243–272 (Report No. DE86-105820; NTIS/DE86015820).

Pukkala E (1995) Cancer risk by social class and occupation. *Contributions to Epidemiology and Biostatistics*, 7:1–275.

Que Hee SS, Boyle JR (1988) Simultaneous multielemental analysis of some environmental and biological samples by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. *Analytical Chemistry*, 60:1033–1042.

Rae JE, Malik SA (1996) The determination of iodine in geochemical samples: The use of pyrohydrolytic decomposition. *Chemosphere*, 33(11):2121–2128.

Rajatanavin R, Safran M, Stoller WA, Mordes JP, Braverman LE (1984) Five patients with iodine-induced hyperthyroidism. *American Journal of Medicine*, 77:378–384.

Ramsden D, Passant FH, Peabody CO, Speight RG (1967) Radioiodine uptakes in the thyroid. Studies of the blocking and subsequent recovery of the gland following the administration of stable iodine. *Health Physics*, 13:633–646.

Rasmussen LB, Larsen EH, Ovesen L (2000) Iodine content in drinking water and other beverages in Denmark. *European Journal of Clinical Nutrition*, 54:57–60.

Rasmussen RA, Khalil MAK, Gunwardenena R, Hoyt SD (1982) Atmospheric methyl iodide (CH_3I). *Journal of Geophysical Research*, 87:3086–3090.

Robinson PS, Barker P, Campbell A, Henson P, Surveyor I, Young PR (1994) Iodine-131 in breast milk following therapy for thyroid carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*, 35:1797–1801.

Robison LM, Sylvester PW, Birkenfeld P, Lang JP, Bull RJ (1998) Comparison of the effects of iodine and iodide on thyroid function in humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 55:93–106.

Rosenberg FR, Einbinder J, Walzer RA, Nelson CT (1972) Vegetating iododerma. *Archives of Dermatology*, 105:900–905.

Rubow S, Klopper J, Wasserman H, Baard B, van Niekerk M (1994) The excretion of radiopharmaceuticals in human breast milk: Additional data and dosimetry. *European Journal of Nuclear Medicine*, 21:144–153.

Saller B, Fink H, Mann K (1998) Kinetics of acute and chronic iodine excess. *Experimental and Clinical Endocrinology of Diabetes*, 106(Suppl. 3):S34–S38.

Savoie JC, Massin JP, Thomopoulos P, Leger F (1975) Iodine-induced thyrotoxicosis in apparently normal thyroid glands. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 41:685–691.

SCF (1993) *Nutrient and energy intakes for the European Community*. Luxembourg, European Commission, Scientific Committee for Food (Reports of the Scientific Committee for Food, 31st Series).

Sekura RD, Sato K, Cahnmann HJ, Robbins J, Jakoby WB (1981) Sulfate transfer to thyroid hormones and their analogs by hepatic aryl sulfotransferases. *Endocrinology*, 108(2):454–456.

Shelly WB (1967) Generalized pustular psoriasis induced by potassium iodide. *Journal of the American Medical Association*, 201(13):133–138.

Sherer TT, Thrall KD, Bull RJ (1991) Comparison of toxicity induced by iodine and iodide in male and female rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 32:89–101.

Shilo S, Hirsch HJ (1986) Iodine-induced hyperthyroidism in a patient with a normal thyroid gland. *Postgraduate Medical Journal*, 62:661–662.

Sicherer SH (2004) Risk of severe allergic reactions from the use of potassium iodide for radiation emergencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114:1395–1397.

Simon SL, Luckyanov N, Bouville A, VanMiddlesworth L, Weinstock RM (2002) Transfer of ^{131}I into human breast milk and transfer coefficients for radiological dose assessments. *Health Physics*, 82(6):796–806.

Soria C, Allegue F, Espana A, Rocamora A, Harto A, Ledo A (1990) Vegetating iododerma with underlying systemic diseases: Report of three cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 22:418–422.

Souci FW, Fachmann W, Draut H (2000) *Food consumption and nutrition tables*, 6th ed. Stuttgart, Medpharm Scientific Publishers.

Spencer RP, Spitznagle LA, Karimeddini MK, Hosain F (1986) Breast milk content of ^{131}I in a hypothyroid patient. *Nuclear Medicine and Biology*, 13(5):585.

Stather JB, Greenhalgh JR (1983) *The metabolism of iodine in children and adults*. Chilton, Didcot, Oxfordshire, National Radiation Protection Board (Report No. NRPB-R140).

Sternthal E, Lipworth L, Stanley B, Abreau C, Fang SL, Braverman LE (1980) Suppression of thyroid radioiodine uptake by various doses of stable iodide. *New England Journal of Medicine*, 303(19):1083–1088.

Stewart JC (1975) Epidemiology and pathogenesis of iodine-induced thyrotoxicosis in northern Tasmania. *New Zealand Medical Journal*, 81:25–26.

Stewart JC, Vidor GI (1976) Thyrotoxicosis induced by iodine contamination of food — a common unrecognized condition? *British Medical Journal*, 1:372–375.

Stone OJ (1985) Proliferative iododerma: A possible mechanism. *International Journal of Dermatology*, 24(9):565–566.

Straub CP, Murthy GK, Campbell JE (1966) Iodine-131 in foods. *Residue Reviews*, 13:33–68.

Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Sajgo M, Takats KI, Goth M, Kovacs L, Kressinszky K, Hnilica P, Szilagyi G (1997) Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clinical Endocrinology*, 47:87–92.

Tajiri J, Higashi K, Morita M, Umeda T, Sato T (1986) Studies of hypothyroidism in patients with high iodine intake. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 63:412–417.

Takegawa K, Mitsumori K, Onodera H, Yasuhara K, Kitaura K, Shimo T, Takahashi M (1998) Induction of squamous cell carcinomas in the salivary glands of rats by potassium iodide. *Japanese Journal of Cancer Research*, 89:105–109.

Takegawa K, Mitsumori K, Onodera H, Shimo T, Kitaura K, Yasuhara K, Hirose M, Takahashi M (2000) Studies on the carcinogenicity of potassium iodide in F344 rats. *Food and Chemical Toxicology*, 38:773–781.

Thieblemont P, Marble G, Perrault G, Pasquier CH (1965) [Evaluation of respiratory retention and of the elimination of radioiodine after aerial contamination of the monkey.] *International Journal of Radiation Biology*, 9(3):219–231 (in French).

Thomas RL, Scott JK, Chiffelle TL (1970) Metabolism and toxicity of inhaled and injected ^{131}I in the rat. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 31:213–220.

Todd CH, Allain T, Gomo ZAR, Hasler JA, Ndiweni M, Oken E (1995) Increase in thyrotoxicosis associated with iodine supplements in Zimbabwe. *Lancet*, 346:1563–1564.

Tonglet R, Bourdoux P, Minga T, Ermans AM (1992) Efficacy of low oral doses of iodized oil in the control of iodine deficiency in Zaire. *New England Journal of Medicine*, 326:236–241.

Tracy BL, Walker WB, McGregor RG (1989) Transfer of milk to ^{131}I and ^{137}Cs released during the Chernobyl reactor accident. *Health Physics*, 56(2):239–243.

Tresch DD, Sweet DL, Keelan MH Jr, Lange RL (1974) Acute iodide intoxication with cardiac irritability. *Archives of Internal Medicine*, 134:760–762.

Tsunogai S (1971) Determination of iodine in sea water by an improved Sugawara method. *Analytica Chimica Acta*, 55:444–447.

Ubom GA (1991) The goitre–soil–water–diet relationship: Case study in Plateau State, Nigeria. *Science of the Total Environment*, 107:1–11.

USNRC (1979) *A dynamic model of the global iodine cycle for the estimation of dose to the world population from releases of iodine-129 to the environment*. United States Nuclear Regulatory Commission, Division of Safeguards, Fuel Cycle, and Environmental Research (NUREG/CR-0717).

USNRC (1981) *On the long-term behavior of ^{129}I in the terrestrial environment*. Washington, DC, United States Nuclear Regulatory Commission, Division of Safeguards, Fuel Cycle, and Environmental Research (IAEA-SDM-257).

Vadstrup S (1993) Comparative aspects of iodine conservation in mammals. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 106A(1):15–17.

Vagenakis AG, Wang C-A, Burger A, Maloof F, Braverman LE, Ingbar SH (1972) Iodine-induced thyrotoxicosis in Boston. *New England Journal of Medicine*, 287(11):523–527.

Van Dilla MA, Fulwyler MJ (1963) Thyroid metabolism in children and adults using very small (nanocurie) doses of iodine^{125} and iodine^{131}. *Health Physics*, 9:1325–1331.

van Ketel WG, van den Berg WH (1990) Sensitization to povidone-iodine. *Dermatologic Clinics*, 8:107–109.

Van Middlesworth L (1954) Radioactive iodide uptake of normal newborn infants. *American Journal of Diseases of Children*, 88:439–442.

Verkooijen HM, Fioretta G, Pache J-C, Franceschi S, Raymond L, Schubert H, Bouchardy C (2003) Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Cancer Causes and Control*, 14:13–17.

Verma KK, Jain A, Verma A (1992) Determination of iodide by high-performance liquid chromatography after precolumn derivatization. *Analytical Chemistry*, 64:1484–1489.

Vicens-Calvet E, Potau N, Carreras E, Bellart J, Albisu MA, Carrascosa A (1998) Diagnosis and treatment in utero of goiter with hypothyroidism caused by iodide overload. *Journal of Pediatrics*, 133:147–148.

Visser TJ (1990) Importance of deiodination and conjugation in the hepatic metabolism of thyroid hormone. In: Greer MA, ed. *The thyroid gland*. New York, NY, Raven Press, pp. 255–283.

Visser TJ (1994) Role of sulfation in thyroid hormone metabolism. *Chemico-Biological Interactions*, 92:293–303.

Visser TJ, Kaptein E, van Raaij JAGM, Joe CTT, Ebner T, Burchell B (1993) Multiple UDP-glucuronyltransferases for the glucuronidation of thyroid hormone with preference for 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T_3). *FEBS Letters*, 315(1):65–68.

Vitti P, Rago T, Aghini-Lomjbardi F, Pinchera A (2001) Iodine deficiency disorders in Europe. *Public Health and Nutrition*, 4(2B):529–535.

Vogt R, Sander R, Von Glasgow R, Crutzen PH (1999) Iodine chemistry and its role in halogen activation and ozone loss in the marine boundary layers: A model study. *Journal of Atmospheric Chemistry*, 32:375–395.

Wagner HN, Nelp WB, Dowling JH (1961) Use of neutron activation analysis for studying stable iodide uptake by the thyroid. *Journal of Clinical Investigation*, 40:1984–1992.

Walser M, Rahill WJ (1965) Renal tubular reabsorption of iodide as compared with chloride. *Journal of Clinical Investigation*, 44(8):1371–1381.

Weinberg HG, Yamada H (1997) Sub part-per-billion analysis of bromate, iodate, and chlorite in drinking water using a new post ion chromatography column reaction and UV detection. In: *AWWA water quality technology conference proceedings, 9–12 November 1997, Denver, CO*. Denver, CO, American Water Works Association, pp. 4B1/1–4B1/13 (CD-ROM).

Whitehead DC (1979) Iodine in the U.K. environment with particular reference to agriculture. *Journal of Applied Ecology*, 16:269–279.

Whitehead DC (1984) The distribution and transformations of iodine in the environment. *Environment International*, 10:321–339.

WHO (1988) *Guidelines for a national programme for the control of iodine deficiency disorders in the Eastern Mediterranean region*. Alexandria, World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean (EMRO Technical Publication No. 12).

WHO (1996) *Trace elements in human nutrition and health*. Geneva, World Health Organization.

WHO (2004a) *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, pp. 303–317.

WHO (2004b) *Iodine status worldwide. WHO global database on iodine deficiency*. Geneva, World Health Organization, Department of Nutrition for Health and Development, 48 pp.

WHO (2004c) *Guidelines for drinking-water quality*, 3rd ed. *Vol. 1. Recommendations*. Geneva, World Health Organization, 515 pp.

WHO/UNICEF/ICCIDD (1999) *Progress towards elimination of iodine deficiency disorders*. Geneva, World Health Organization, United Nations Children's Fund, and International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorder.

WHO/UNICEF/ICCIDD (2001) *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, United Nations Children's Fund, and International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorder (WHO/NHD/01.1).

Willard DH, Bair WJ (1961) Behaviour of I^{131} following its inhalation as a vapour and as a particle. *Acta Radiologica*, 55:486–496.

Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W (1977) Thyroid cancer in an iodide rich area: A histopathological study. *Cancer*, 39(1):215–222.

Wolff J (1964) Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. *Physiological Reviews*, 44:45–90.

Wolff J (1983) Congenital goiter with defective iodide transport. *Endocrine Reviews*, 4(3):240–254.

Wolff J, Chaikoff IL, Goldberg RC, Meier JR (1949) The temporary nature of the inhibitory action of excess iodide on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology*, 45:504–513.

Young WF (1990) Human liver tyrosylsulfotransferase. *Gastroenterology*, 99:1072–1078.

Zhao J, Wang P, Shang L (2000) Endemic goiter associated with high iodine intake. *American Journal of Public Health*, 90(10):1633–1635.

Zhu X, Lu T, Song X, Li X, Gao S, Yang H, Ma T, Li Y, Zhang W (1984) Endemic goiter due to iodine rich salt and its pickled vegetables. *Chinese Medical Journal*, 97:545–548.

APPENDIX 1 — 頭辞語および略語

AES	atomic emission spectrometry：原子発光分析
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry (USA)：環境有害物質・特定疾病対策庁
CAS	Chemical Abstracts Service：化学情報検索サービス機関
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (USA) ：米国疾病対策センター
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document：国際化学物質簡潔評価文書
DHPN	*N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine：*N*-ビス（2-ヒドロキシプロピル）ニトロソアミン
DRC	Dynamic Reaction Cell：ダイナミックリアクションセル（訳注：ICP 分析等で、プラズマ源であるアルゴンや試料のマトリックスに起因する『多原子イオン干渉』を除去する機構の 1 つ。）
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid：エチレンジアミン四酢酸
EPA	Environmental Protection Agency (USA)：米国環境保護庁
EQUIP	Ensuring the Quality of Iodine Procedures：ヨウ素に関する試験法の質向上計画
FDA	Food and Drug Administration (USA)：米国食品医薬品局
HPLC	high-performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
ICCIDD	International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorder：ヨード欠乏症国際対策機構
ICP	inductively coupled plasma：誘導結合プラズマ
ICSC	International Chemical Safety Card：国際化学物質安全性カード
IDMS	isotope dilution mass spectrometry：同位体希釈質量分析
INAA	instrumental neutron activation analysis：機器中性子放射化分析
IOMC	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals：化学物質の適正管理に関する国際機関間プログラム
IPCS	International Programme on Chemical Safety (World Health Organization)：国際化学物質安全性計画
K_{oc}	organic carbon/water partition coefficient：有機炭素/水分配係数
K_{ow}	octanol/water partition coefficient：オクタノール/水分配係数
MS	mass spectrometry：質量分析
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey (USA)：米国国民健康栄養調査

NIOSH	National Institute of Occupational Safety and Health (USA)：米国労働安全衛生研究所
NOAEL	no-observed-adverse-effect level：無毒性量
OSHA	Occupational Safety and Health Administration (USA)：米国労働安全衛生局
SD	standard deviation：標準偏差
SI	International System of Units (Système international d'unités)：国際単位系
T_1	monoiodotyrosine：モノヨードチロシン〔訳注：原文では"monoiodothyronine"となっているが、本文（セクション7.3第2段落）では" monoiodotyrosine"となっており、後者が正しい。〕
T_2	diiodotyrosine：ジヨードチロシン〔訳注：原文では"diioddithyronine"となっているが、本文（セクション7.3第2段落）では"diiodotyrosine"となっており、後者が正しい。〕
T_3	triiodothyronine：トリヨードチロニン
T_4	tetraiodothyronine; thyroxine：テトラヨードチロニン;チロキシン
TDI	tolerable daily intake：耐容 1 日摂取量
TSH	thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
U	enzyme unit：酵素単位
UNICEF	United Nations Children's Fund：国連児童基金
USA	United States of America：アメリカ合衆国
UV	ultraviolet：紫外線
v/v	by volume：容積（率）で
WHO	World Health Organization：世界保健機構

APPENDIX 2 — SOURCE DOCUMENT

ATSDR (2004)

The *Toxicological profile for iodine* was prepared by ATSDR through a contract with the Syracuse Research Corporation. The profile was published in final form in April 2004. Copies of the profile can be obtained from:

Division of Toxicology
Agency for Toxic Substances and Disease Registry
Public Health Service
United States Department of Health and Human Services
1600 Clifton Road NE, Mailstop E-32
Atlanta, Georgia, USA 30333

The document is also available on the web at http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp158.html.

Dr John Risher, ATSDR, Division of Toxicology, and Drs Gary Diamond, Steven Swarts, and Richard Amata, Syracuse Research Corporation, contributed to the development of the toxicological profile as chemical manager and authors. The profile has undergone three ATSDR internal reviews, including a Health Effects Review, a Minimal Risk Level Review, and a Data Needs Review. An external peer review panel was assembled for the update profile for iodine. The panel consisted of the following members: Dr Lewis Braverman, Boston Medical Center; Dr Richard Leggett, Oak Ridge National Laboratory; Dr Ray Lloyd, University of Utah School of Medicine; Dr Marvin Rallison, University of Utah School of Medicine; Dr Elaine Ron, National Cancer Institute; Dr Kiyohiko Mabichi, National Cancer Institute; Dr Noel Rose, Johns Hopkins University; and Dr Roy Shore, New York University School of Medicine. These experts collectively have knowledge of iodine's physical and chemical properties, toxicokinetics, key health end-points, mechanisms of action, human and animal exposure, and quantification of risk to humans. All reviewers were selected in conformity with the conditions for peer review specified in Section 104(i)(13) of the United States Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act, as amended.

Scientists from ATSDR reviewed the peer reviewers' comments and determined which comments were to be included in the profile. A listing of the peer reviewers' comments not incorporated in the profile, with a brief explanation of the rationale for their exclusion, exists as part of the administrative record for this compound. A list of databases reviewed and a list of unpublished documents cited are also included in the administrative record.

The citation of the peer review panel should not be understood to imply its approval of the profile's final content.

APPENDIX 3 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on human health aspects of iodine and inorganic iodides was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS National Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

M. Baril, Institut de recherche Robert Sauvé en santé et en sécurité du travail, Montreal, Canada

R. Benson, United States Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

T. Chakrabarti, National Environmental Engineering Research Institute, Nagpur, India

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

I. Desi, University of Szeged, Szeged, Hungary

J. Donohue, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

N. El Ayouby, National Institute for Occupational Safety and Health, Pittsburgh, PA, USA

J. Fawell, Independent Consultant, Flackwell Heath, High Wycombe, Buckinghamshire, United Kingdom

L. Fishbein, Fairfax, Virginia, USA

L. Flowers, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

E. Frantik, Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

H. Gibb, Sciences International Inc., Alexandria, VA, USA

G. Harvey, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), Sydney, New South Wales, Australia

R.F. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Germany

P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

Y. Liang, Fudan University School of Public Health, Shanghai, China

I. Rabbani, Food and Drug Administration, College Park, MD, USA

M. Rao, National Institute for Occupational Safety and Health, Morgantown, WV, USA

H. Savolainen, Ministry of Social Affairs and Health, Department of Occupational Safety & Health, Tampere, Finland

J. Sekizawa, Faculty of Integrated Arts & Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan

J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Menai, New South Wales, Australia

M.H. Sweeney, United States Health Attaché, United States Embassy, Hanoi, Viet Nam

G. Ungvary, József Fodor National Center for Public Health, Budapest, Hungary

H. Vainio, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

K. Ziegler-Skylakakis, European Union, Luxembourg

APPENDIX 4 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Nagpur, India
31 October – 3 November 2005

Members

Dr T. Chakrabarti, National Environmental Engineering Research Institute, Nagpur, India

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Mr P. Copestake, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Surrey, United Kingdom

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

Dr L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

Dr L. Fruchtengarten, Poison Control Center of São Paulo, São Paulo, Brazil

Dr H. Gibb, Sciences International Inc., Alexandria, VA, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

Ms K. Hughes, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr D. Kanungo, Directorate General of Health Services, New Delhi, India

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Hanover, Germany

Dr G. Kong, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

Dr J. Rischer, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Chamblee, GA, USA

Dr O. Sabzevari, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Islamic Republic of Iran

Dr R. Sonawane, National Center for Environmental Assessment, Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Menai, New South Wales, Australia

Dr M.H. Sweeney, United States Embassy, Hanoi, Viet Nam

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, New South Wales, Australia

Dr Y. Zheng, National Institute for Occupational Health & Poison Control, Beijing, People's Republic of China

Dr K. Ziegler-Skylakakis, Secretariat of the Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Workplace Area (MAK Commission), Freising-Weihenstephan, Germany

Observer

Mr P. Ashford, Resorcinol Task Force, Wotton-under-edge, Gloucestershire, United Kingdom

Secretariat

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms L. Onyon, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr M. Shibatsuji, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

IODINE			ICSC: 0167 April 2004
CAS # RTECS # EC Annex 1 Index # EC/EINECS #	7553-56-2 NN1575000 053-001-00-3 231-442-4	Jod Iode Iodio Yodo I_2 Molecular mass: 253.8	

TYPES OF HAZARD / EXPOSURE	ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS	PREVENTION	FIRST AID / FIRE FIGHTING
FIRE	Not combustible but enhances combustion of other substances. Many reactions may cause fire or explosion. Gives off irritating or toxic fumes (or gases) in a fire.	NO contact with flammable substances.	In case of fire in the surroundings: use appropriate extinguishing media.
EXPLOSION			
EXPOSURE		STRICT HYGIENE!	
Inhalation	Cough. Wheezing. Laboured breathing. Symptoms may be delayed (see Notes).	Ventilation (not if powder), local exhaust, or breathing protection.	Fresh air, rest. Half-upright position. Artificial respiration may be needed. Refer for medical attention.
Skin	Redness. Pain.	Protective gloves. Protective clothing.	First rinse with plenty of water, then remove contaminated clothes and rinse again.
Eyes	Causes watering of the eyes. Redness. Pain.	Face shield or eye protection in combination with breathing protection.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.
Ingestion	Abdominal pain. Diarrhoea. Nausea. Vomiting.	Do not eat, drink, or smoke during work.	Rinse mouth. Give one or two glasses of water to drink. Refer for medical attention.

SPILLAGE DISPOSAL	PACKAGING & LABELLING
Sweep spilled substance into sealable containers; if appropriate, moisten first to prevent dusting. Carefully collect remainder, then remove to safe place. Do NOT absorb in saw-dust or other combustible absorbents. Do NOT let this chemical enter the environment. Personal protection: filter respirator for inorganic gases, vapours and halogens.	EU Classification Symbol: Xn, N R: 20/21-50 S: (2-)23-25-61
EMERGENCY RESPONSE	**STORAGE**
	Separated from incompatible materials. See Chemical Dangers. Well closed. Ventilation along the floor.

IPCS International Programme on Chemical Safety

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2005

SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK

IODINE	ICSC: 0167

IMPORTANT DATA

PHYSICAL STATE; APPEARANCE
BLUISH BLACK OR DARK PURPLE CRYSTALS , WITH PUNGENT ODOUR.

PHYSICAL DANGERS
Iodine readily sublimes.

CHEMICAL DANGERS
Upon heating, toxic fumes are formed. The substance is a strong oxidant and reacts with combustible and reducing materials. Reacts violently with metal powders, antimony, ammonia, acetaldehyde, acetylene causing fire and explosion hazard.

OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS
TLV: (inhalable fraction & vapour) 0.01 ppm as TWA; TLV: (vapour) 0.1 ppm as STEL; A4 (not classifiable as a human carcinogen); (ACGIH 2008).
MAK: IIb (not established but data is available) (DFG 2008).

ROUTES OF EXPOSURE
The substance can be absorbed into the body by inhalation of its vapour, through the skin and by ingestion.

INHALATION RISK
A harmful contamination of the air can be reached rather quickly on evaporation of this substance at 20°C.

EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE
Lachrymation. The substance is severely irritating to the eyes and the respiratory tract, and is irritating to the skin. Inhalation of the vapour may cause asthma-like reactions (RADS). Inhalation of the vapour may cause lung oedema (see Notes). The effects may be delayed. Medical observation is indicated.

EFFECTS OF LONG-TERM OR REPEATED EXPOSURE
Repeated or prolonged contact may cause skin sensitization in rare cases. Repeated or prolonged inhalation exposure may cause asthma-like syndrome (RADS). The substance may have effects on the thyroid.

PHYSICAL PROPERTIES

Boiling point: 184°C
Melting point: 114°C
Relative density (water = 1): 4.9
Solubility in water, g/100 ml at 20°C: 0.03
Vapour pressure, kPa at 25°C: 0.04
Relative vapour density (air = 1): 8.8

Relative density of the vapour/air-mixture at 20°C (air = 1): 1
Octanol/water partition coefficient as log Pow: 2.49

ENVIRONMENTAL DATA

This substance may be hazardous in the environment; special attention should be given to fish.

NOTES

The occupational exposure limit value should not be exceeded during any part of the working exposure. Rinse contaminated clothes (fire hazard) with plenty of water. The symptoms of lung oedema often do not become manifest until a few hours have passed and they are aggravated by physical effort. Rest and medical observation is therefore essential. Immediate administration of an appropriate inhalation therap by a doctor or a person authorized by him/her, should be considered. The symptoms of asthma often do not become manifest until a few hours have passed and they are aggravated by physical effort. Rest and medical observation are therefore essential. Card has been partially updated in October 2005: see Emergency Response. Card has been partially updated in August 2008: see Ingestion First Aid. Card has been partially updated in July 2009: see Occupational Exposure Limits.

ADDITIONAL INFORMATION

LEGAL NOTICE Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information

© IPCS, CEC 2005

HYDROGEN IODIDE

ICSC: 1326
October 1999

CAS #	10034-85-2	Anhydrous hydriodic acid
RTECS #	MW3760000	HI
UN #	2197	Molecular mass: 127.9
EC Annex 1 Index #	053-002-00-9	
EC/EINECS #	233-109-9	

TYPES OF HAZARD / EXPOSURE	ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS	PREVENTION	FIRST AID / FIRE FIGHTING
FIRE	Not combustible. Gives off irritating or toxic fumes (or gases) in a fire.		In case of fire in the surroundings: powder, alcohol-resistant foam, water spray, carbon dioxide.
EXPLOSION			
EXPOSURE		AVOID ALL CONTACT!	IN ALL CASES CONSULT A DOCTOR!
Inhalation	Burning sensation. Cough. Laboured breathing. Shortness of breath. Sore throat. Symptoms may be delayed (see Notes).	Closed system and ventilation.	Fresh air, rest. Half-upright position. Refer for medical attention.
Skin	Redness. Skin burns. Pain. Blisters. (See Inhalation). ON CONTACT WITH LIQUID: FROSTBITE.	Cold-insulating gloves. Protective clothing.	ON FROSTBITE: rinse with plenty of water, do NOT remove clothes. Refer for medical attention.
Eyes	Redness. Pain. Severe deep burns.	Face shield or eye protection in combination with breathing protection.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.
Ingestion		Do not eat, drink, or smoke during work.	

SPILLAGE DISPOSAL	PACKAGING & LABELLING
Ventilation. Personal protection: chemical protection suit including self-contained breathing apparatus.	EU Classification Symbol: C R: 35 S: (1/2-)9-26-36/37/39-45 UN Classification UN Hazard Class: 2.3 UN Subsidiary Risks: 8
EMERGENCY RESPONSE	**STORAGE**
Transport Emergency Card: TEC (R)-20G2TC NFPA Code: H3; F0; R0;	Fireproof if in building.

IPCS International Programme on Chemical Safety

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2005

SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK

HYDROGEN IODIDE — ICSC: 1326

IMPORTANT DATA

PHYSICAL STATE; APPEARANCE
COLOURLESS GAS , WITH PUNGENT ODOUR.

PHYSICAL DANGERS
The gas is heavier than air.

CHEMICAL DANGERS
Reacts with strong oxidants, magnesium, causing fire hazard. The solution in water is a strong acid, it reacts violently with bases and is corrosive.

OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS
TLV not established. MAK not established.

ROUTES OF EXPOSURE
The substance can be absorbed into the body by inhalation.

INHALATION RISK
A harmful concentration of this gas in the air will be reached very quickly on loss of containment.

EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE
The substance is corrosive to the eyes, the skin and the respiratory tract. Inhalation of this gas may cause lung oedema (see Notes). The effects may be delayed. Medical observation is indicated. See Notes.

PHYSICAL PROPERTIES

Boiling point: -35.5°C
Melting point: -51°C
Solubility in water, g/100 ml at 20°C: 57
Vapour pressure, kPa at °C: 756
Relative vapour density (air = 1): 4.4

ENVIRONMENTAL DATA

NOTES

Copper-nickel alloys and copper-tin alloys, as well as, stainless steel and nickel-chromium alloys, offer the best resistance to corrosion. The symptoms of lung oedema often do not become manifest until a few hours have passed and they are aggravated by physical effort. Rest and medical observation is therefore essential. Immediate administration of an appropriate inhalation therapy by a doctor or a person authorized by him/her, should be considered. Turn leaking cylinder with the leak up to prevent escape of gas in liquid state.
Card has been partly updated in April 2005. See sections EU classification, Emergency Response.

ADDITIONAL INFORMATION

LEGAL NOTICE Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information

© IPCS, CEC 2005

IODINE CYANIDE

ICSC: 0662
April 2005

CAS #	506-78-5	Cyanogen iodide
RTECS #	NN1750000	CNI
UN #	1588	Molecular mass: 152.9
EC Annex 1 Index #	006-007-00-5	
EC/EINECS #	208-053-3	

TYPES OF HAZARD / EXPOSURE	ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS	PREVENTION	FIRST AID / FIRE FIGHTING
FIRE	Not combustible. Gives off irritating or toxic fumes (or gases) in a fire.		In case of fire in the surroundings: use appropriate extinguishing media.
EXPLOSION			In case of fire: cool drums, etc., by spraying with water but avoid contact of the substance with water.
EXPOSURE		PREVENT DISPERSION OF DUST! STRICT HYGIENE!	IN ALL CASES CONSULT A DOCTOR!
Inhalation	Sore throat. Headache. Confusion. Weakness. Shortness of breath. Convulsions. Unconsciousness. See Notes.	Local exhaust or breathing protection.	Fresh air, rest. Artificial respiration may be needed. No mouth-to-mouth artificial respiration. Administer oxygen by trained personnel. Refer for medical attention.
Skin	MAY BE ABSORBED! Redness. Pain. (See Inhalation).	Protective gloves. Protective clothing.	Remove contaminated clothes. Rinse skin with plenty of water or shower. Refer for medical attention.
Eyes	Redness. Pain.	Safety goggles, face shield or eye protection in combination with breathing protection.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.
Ingestion	Burning sensation. Nausea. Vomiting. Diarrhoea. (See Inhalation).	Do not eat, drink, or smoke during work. Wash hands before eating.	Induce vomiting (ONLY IN CONSCIOUS PERSONS!). Wear protective gloves when inducing vomiting. Give a slurry of activated charcoal in water to drink. No mouth-to-mouth artificial respiration. Administer oxygen by trained personnel. Refer for medical attention. See Notes.

SPILLAGE DISPOSAL	PACKAGING & LABELLING
Evacuate danger area! Consult an expert! Personal protection: complete protective clothing including self-contained breathing apparatus. Ventilation. Sweep spilled substance into sealable containers. Carefully collect remainder, then remove to safe place. Do NOT let this chemical enter the environment.	Airtight. Unbreakable packaging; put breakable packaging into closed unbreakable container. Do not transport with food and feedstuffs. Marine pollutant. EU Classification Symbol: T+, N R: 26/27/28-32-50/53 S: (1/2-)7-28-29-45-60-61 Note: A UN Classification UN Hazard Class: 6.1 UN Pack Group: I
EMERGENCY RESPONSE	**STORAGE**
Transport Emergency Card: TEC (R)-61GT5-I or 61GT5-I-Cy	Separated from incompatible materials, food and feedstuffs. Dry. Well closed. Keep in a well-ventilated room. Store in an area without drain or sewer access.

IPCS International Programme on Chemical Safety

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2005

SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK

IODINE CYANIDE	ICSC: 0662

IMPORTANT DATA

PHYSICAL STATE; APPEARANCE
WHITE CRYSTALS , WITH PUNGENT ODOUR.

CHEMICAL DANGERS
The substance decomposes on contact with acids, bases, ammonia alcohols, and on heating producing toxic gases including hydrogen cyanide. Reacts with carbon dioxide or slowly with water to produce hydrogen cyanide.

OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS
TLV not established. Decomposition in moist air results in hydrogen cyanide exposure: TLV: (for Hydrogen cyanide and some cyanide salts, as CN) 4.7 ppm as STEL; (Ceiling value); (skin) (ACGIH 2008).
MAK: (as CN) (Inhalable fraction) 2 mg/m³;
Peak limitation category: II (1); skin absorption (H); Pregnancy risk group: C; (DFG 2008).

ROUTES OF EXPOSURE
The substance can be absorbed into the body by inhalation of its aerosol, through the skin and by ingestion.

INHALATION RISK
A harmful concentration of airborne particles can be reached quickly when dispersed.

EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE
The substance is severely irritating to the eyes the skin and the respiratory tract. The substance may cause effects on the cellular respiration , resulting in convulsions and unconsciousness. Exposure may result in death. Medical observation is indicated. See Notes.

EFFECTS OF LONG-TERM OR REPEATED EXPOSURE
The substance may have effects on the thyroid.

PHYSICAL PROPERTIES

Melting point: 146-147°C
Density: 2.84 g/cm³

Solubility in water: slow reaction
Vapour pressure, Pa at 25.2°C: 130
Relative vapour density (air = 1): 1.54

ENVIRONMENTAL DATA

The substance is very toxic to aquatic organisms.

NOTES

Specific treatment is necessary in case of poisoning with this substance; the appropriate means with instructions must be available. Do NOT take working clothes home.

ADDITIONAL INFORMATION

LEGAL NOTICE Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information

© IPCS, CEC 2005