

## 健常者甲状腺機能への大豆の効果 —大豆投与実験—

石突甲状腺研究所 (株)

石 突 吉 持

愛知医科大学第四内科

広 岡 良 文

名古屋大学環境医学研究所

村 田 善 晴

SMI ブリストル (株) 北里バイオケミカルラボラトリー

富 樫 和 美

## The Effects on the Thyroid Gland of Soybeans Administered Experimentally in Healthy Subjects

Ishizuki Thyroid Clinic

**Yoshimochi ISHIZUKI**

The Fourth Department of Internal Medicine, Aichi Medical University

**Yoshifumi HIROOKA**

The Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

**Yoshiharu MURATA**

SMI - Bristol, Kitazato Biochemical Laboratories

**Kazuyoshi TOGASHI**

To elucidate whether soybeans would suppress the thyroid function in healthy adults, we selected 37 subjects who had never had goiters or serum antithyroid antibodies. They were given 30g of soybeans everyday and were divided into 3 groups subject to age and duration of soybean administration.

In group 1, 20 subjects were given soybeans for 1 month. Groups 2 and 3 were composed of 7 younger subjects (mean 29 y.o.) and 10 elder subjects (mean 61 y.o.) respectively, and the subjects belonging to these groups received soybeans for 3 months. The Wilcoxon-test and t-test were used in the statistical analyses. In all groups, the various parameters of serum thyroid hormones remained unchanged by taking soybeans, however TSH levels rose significantly although they stayed within normal ranges. The TSH response after TRH stimulation in group 3 revealed a more significant increase than that in

group 2, although inorganic iodide levels were lowered during the administration of the soybeans. We have not obtained any significant correlation between serum inorganic iodide and TSH.

Hypometabolic symptoms (malaise, constipation, sleepiness) and goiters appeared in half the subjects in groups 2 and 3 after taking soybeans for 3 months, but they disappeared 1 month after the cessation of soybean ingestion.

These findings suggested that excessive soybean ingestion for a certain duration might suppress thyroid function and cause goiters in healthy people, especially elderly subjects.

## 緒 言

大豆には甲状腺腫誘発物質<sup>1)</sup>が含まれており、実験ラットに与えると、短期間でも血中 T<sub>4</sub> 値が低下<sup>2)</sup>し、I<sup>131</sup> 摂取率が抑制<sup>3)</sup>されるといわれている。人では豆乳で育てた乳児に甲状腺腫、甲状腺機能低下症が発症した数症例が報告<sup>3)~8)</sup>されている。吾々は大豆が慢性甲状腺炎の甲状腺機能を軽度抑制する事を示し、成人甲状腺にも影響を及ぼす事<sup>9)</sup>を報告した。しかし常食の大豆が健康成人の甲状腺機能を抑制するかどうかについて、系統的に検討した報告がない。

そこでこの研究では健康者に大豆を投与し、成人甲状腺機能に変化を与えるかどうかを検討した。そして甲状腺機能検査値を判読する時、食事の影響を無視して判定して良いかどうか考察する事を研究目的とした。

## 対象並びに方法

対象には、甲状腺疾患の既応や甲状腺腫がなく、血中抗甲状腺抗体陰性で、TBG 変動を招く薬剤服用がなく、通常の仕事に従事している人を健康者とし、22~76才の男8、女46計54例を選んだ。

5群に分けた。第1群は大豆1ヵ月投与の短期投与群で、22~60才の男7、女13計20例である。大豆3ヵ月投与の長期投与群を年齢により更に2群に分けた。第2群は22~39才平均29才の女性若年群7例で、第3群は46~76才平均61才の男1、女9計10例の高年群である。第2、3群と夫々に同年令分布、同平均年齢、同数例を、対照群に選んだ。第4群が7例、第5群が10例である。

酢大豆は炒った大豆(高山産)を米酢に漬け、蓄えたもので、30g/日を2分割し毎日経口投与した。豆腐、味噌、海藻摂取には制限を加えず、通常生活を続行させた。

大豆投与実験は1989年8月から1年間に行い毎日摂取を怠ったものは除外した。

検索は大豆投与前、投与最終日、及び大豆中止3ヵ月以降日の午前中に施行し、問診、甲状腺の触診と、採血を行った。-80℃で保存した血清を用い大豆前後をペアで同時測定した。甲状腺腫を認めた例は超音波検索を行った。自覚症状は期間中の再三の問診から先ず全ての症状を取り上げた。その中から持続した症状のみを取り上げ、他病態によると判断される症状は除外した。大豆中止後に消失した症状を大豆効果と見なして採択した。対象例中4例は投与前検索が、また2例は大豆中止後の検索が出来なかった。

血清 T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、rT<sub>3</sub>、TBG は RIA で、TSH は高感度法で測定した。NEFA は酵素法で、CPK、LDH、GOT、GPT は UV 法で測定した。TRH テストは500ug 静注法を用い、30分後の

TSH 値を $\Delta$ TSH とし,  $T_3$ も同時に測定した。血中総ヨード量はアルカリ灰化法で測定し, RIA で測定した  $T_4$ 値中ヨード量を総ヨード値より差し引き, その値を無機ヨード値とした。統計処理は t テスト, Mann-Whitney 法, Wilcoxon による順位和検定,  $X^2$ テスト, 直接確率法を用いた。

## 結 果

### 1) 短期大豆投与群の甲状腺機能

第1群の血清  $T_3$ 値,  $T_4$ 値は大豆服用1ヵ月後に低下傾向を示したが, 有意でなく,  $FT_4$ ,  $FT_3$ ,  $rT_3$ , TBG,  $FT_4/T_4$ 比,  $FT_3/T_3$ 比も有意な変動を示さなかった。

無機ヨード値も前後で差がなかったにも拘わらず, TSH は大豆服用後有意な ( $P(U) < 0.01$ ) 増加を示した (Table 1)。

Table. 1 Thyroid function in healthy subjects before and after soybean ingestion

		Group 1			Group 2			Group 3					
		No. of Cases	pre-treatment	1M after soybean ingestion	No. of Cases	pre-treatment	3M after soybean ingestion	No. of Cases	pre-treatment	No. of Cases	3M during soybean ingestion	No. of Cases	3M cessation of soybean ingestion
T4	μg/dl	20	9.6±0.5	9.0±0.5	7	9.2±0.8	9.4±0.8	6	7.9±0.9	10	7.9±0.9	7	8.4±0.9
T3	ng/dl	20	143.2±5.0	140.2±5.6	7	139.9±8.8	146.3±11.2	6	137.3±11.3	10	137.0±10.7	7	148.0±15.1
FT4	ng/dl	20	1.4±0.07	1.4±0.07	7	1.4±0.1	1.5±0.1	6	1.0±0.07	10	1.0±0.1 <sup>⊕</sup>	8	1.3±0.07 <sup>⊕</sup>
FT3	pg/ml	20	4.0±0.3	4.1±0.1	7	4.0±0.2	4.4±0.2	6	3.4±0.3	10	3.4±0.3 <sup>⊕</sup>	8	4.0±0.3 <sup>⊕</sup>
rT3	ng/dl	20	25.5±1.7	28.6±1.8	7	25.5±1.5	26.8±2.8	6	18.4±2.1	10	23.9±2.3	8	27.1±3.6
TBG	μg/ml	12	23.1±1.3	22.2±1.1									
Inorg. iodide	μg/dl	20	2.4±0.9	2.1±1.0	7	1.5±0.4	1.6±0.3	6	9.5±2.3	10	7.1±2.2	7	5.3±2.0
TSH	μU/ml	20	1.2±0.1 <sup>○</sup>	1.6±0.3 <sup>○</sup>	7	1.1±0.1 <sup>○</sup>	2.1±0.6 <sup>○</sup>	6	2.0±0.3 <sup>⊕</sup>	10	3.3±0.5 <sup>⊕</sup>	7	1.9±0.4 <sup>⊕</sup>
FT4/T4×10 <sup>2</sup>		20	14.9±0.5	15.5±0.6	7	15.4±1.1	15.3±0.7	6	13.4±1.0	10	15.0±1.3	7	16.0±1.2
FT3/T3×10 <sup>2</sup>		20	2.8±0.1	2.9±0.1	7	2.9±0.2	3.0±0.1	6	2.5±0.2	10	2.6±0.3	7	2.9±0.3
P(U)		○-○TSH,<0.01			○-○TSH,<0.01			⊕-⊕TSH,<0.01		⊕-⊕FT4,<0.05 FT3,<0.025 TSH,<0.05			

### 2) 長期大豆投与群の甲状腺機能

大豆を3ヵ月投与した第2群では血清  $T_4$ ,  $T_3$ ,  $FT_4$ ,  $FT_3$ , 無機ヨード,  $FT_4/T_4$ 比,  $FT_3/T_3$ 比, いずれも有意な変動を示さなかったが, TSH は軽微ながら明らかに ( $P(U) < 0.01$ ) 増加した。第3群では  $T_4$ ,  $T_3$ ,  $FT_4$ ,  $FT_3$ ,  $rT_3$ ,  $FT_4/T_4$ 比,  $FT_3/T_3$ 比も大豆前後で有意な変動を見なかったが, TSH が正常域内で明らかに増加 ( $P < 0.05$ ) した。高年群無機ヨード値は若年群より高かったが, 大豆を服用して, TSH の増加した時の無機ヨードは前値より低値であった。第3群の大豆後 TSH は第2群の大豆後より高い傾向 ( $P(U) = 0.05$ ) にあり, 第5群 (対照) の平均  $1.7 \pm 0.2 \mu\text{U/ml}$  より明らかに ( $P < 0.02$ ) 高かった。 $\Delta$ TSH で見ると, 第2群の $\Delta$ TSH は  $20.5 \pm 2.6 \mu\text{U/ml}$  で, 第4群の平均  $22.4 \pm 2.9 \mu\text{U/ml}$  と変わりなかった。第2群の TRH 後  $T_3$  は前値  $147.3 \pm 6.7 \text{ng/dl}$  が TRH により  $140 \pm 10.3 \text{ng/dl}$  と増加しなかった。第3群の $\Delta$ TSH は  $30.3 \pm 2.6 \mu\text{U/ml}$  で, 第5群の平均  $19.0 \pm 2.2 \mu\text{U/ml}$  より明らかに ( $P < 0.05$ ) 高値であり, しかも第2群の $\Delta$ TSH より明らかに ( $P(U) < 0.03$ ) 高値を示した (Fig 1)。

第3群の TRH テスト時の  $T_3$  は  $139.9 \pm 3.8 \text{ ng/dl}$  であり, 30分後  $128.9 \pm 10.2 \text{ ng/dl}$  となり増加を見なかった。

TSH の変動の大きかった第3群中8例について大豆中止後の検索を行うと,  $T_4$ ,  $T_3$  は増加傾向で,  $FT_4$ ,  $FT_3$  は共に明らかな ( $P(U) < 0.05$ ,  $< 0.025$ ) 増加を示した。 $FT_4/T_4$  比,  $FT_3/T_3$  比は大豆中止によっても有意な変動でなかった。しかし, TSH は明らかな ( $P(U) < 0.05$ ) 低下を見た。7例の  $\Delta$  TSH は平均  $19.0 \pm 4.7 \mu\text{U/ml}$  となり明らかな ( $P(U) < 0.01$ ) 低下したが, 無機ヨード値は大豆服用中と中止後とで有意差がなかった。

大豆投与後の  $T_4$  値と  $T_3$  値とは相関係数  $+0.67$  ( $N=37$ ,  $< 0.01$ ) と有意な相関であったが,  $T_4$  と TSH との間に相関なく, 無機ヨード値と TSH との間にも相関係数  $+0.07$  と相関がなかった (Fig 2)。

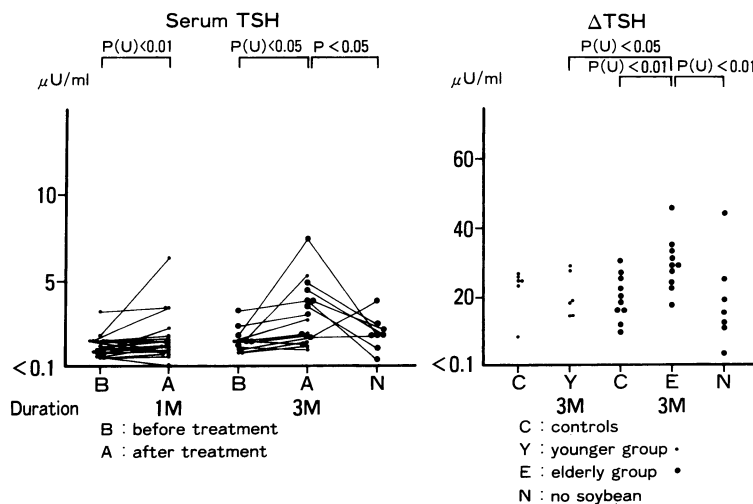


Fig. 1 Serum TSH and  $\Delta$  TSH in healthy subjects who have been administered 30g/day of soybean

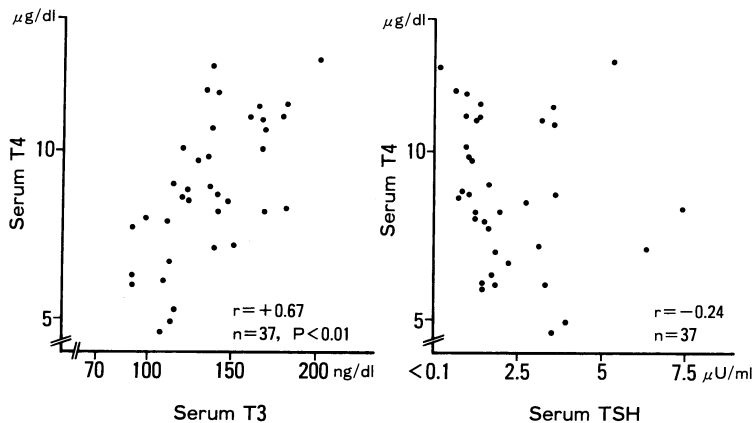


Fig. 2 Correlation between serum  $T_4$  and  $T_3$  Correlation between serum  $T_4$  and TSH

### 3) 血清諸物質の変動

甲状腺機能により変動すると言われる諸物質の変動を見た。血清アルブミンは大豆により変動しない事を既に認めている<sup>12)</sup>ので本研究では測定しなかった。第1, 2群では大豆前後のCPK, NEFA, GOT, GPTに有意差がなく, また第3群では大豆服用中と中止後の指標間に有意差が見られなかった。第1群のLDHのみが大豆服用により増加した( $P<0.001$ )。大豆服用中の第3群LDHは第1, 第2群より高かったが, 第1群大豆服用中の値との間に有意差がなかった。第3群のLDHは服用中止後明らかに( $P(U)<0.01$ )低下した。(Table 2)

Table. 2 Serum enzyme levels in healthy subjects before and after soybean ingestion

		Group 1			Group 2			Group 3		
		No. of Cases	pre-treatment	1M after soybean ingestion	No. of Cases	pre-treatment	3M after soybean ingestion	No. of Cases	during soybean ingestion	after the cessation of soybean
CPK	IU/l/37°C	14	40.2±2.1	42.0±2.8	5	39.8±2.1	45.6±4.4	8	50.25±12.1	46.0±5.9
NEFA	mEq/l	17	0.96±0.16	0.78±0.15	5	0.89±0.2	0.65±0.14	8	1.02±0.32	1.02±0.31
GOT	IU/l	17	10.2±2.6	12.4±1.4	5	8.4±2.8	9.8±2.5	8	26.6±11.0	27.3±17.0
GPT	IU/l	17	2.9±0.9	3.9±0.7	5	1.8±0.4	3.4±0.8	8	10.4±5.0	4.3±0.3
LDH	IU/l	17	114.6±10.5 <sup>a</sup>	185.3±12.3 <sup>a</sup>	5	125.5±23.1	147.8±23.1	8	229.6±33.3 <sup>a</sup>	189.7±47.4 <sup>a</sup>
× × × P<0.001								° ° ° P(U)<0.01		

\*-×  $P<0.001$

°-°  $P(U)<0.01$

### 4) 自覚症状と甲状腺腫

第1群20例では下痢7例35%, 腹部膨満5例25%, 便秘4例20%, 倦怠, 眠気, 及び浮腫感が夫々2例10%であったが, 第2, 第3群の17例では下痢が1例と減少し, 便秘9例52.9%, 倦怠9例52.9%, 眠気7例41.2%と増加した。甲状腺機能低下症を思わせる症状は第1群より夫々明らかに( $P=0.039$ ,  $0.006$ ,  $0.034$ )多く見られた。大豆中止1ヵ月後全例の症状が消失した。

甲状腺腫はI~II度大のゴム様硬の瀰漫性甲状腺腫で, 第1群に3例, 第2群+3群では8例47.1% (中3例は第3群)に出現し明らかに( $P=0.038$ )長期服用群に多かった。第1群の甲状腺腫3例中1例は大豆摂取3週間経て亜急性甲状腺炎を発症した。大豆中止1ヵ月後には, 11例中2例の甲状腺腫の大きさが不変, 他は縮小, 消失した。不変の2例は $T_4$ 治療を行って2, 6ヵ月後に縮小し, 治療中止とした。甲状腺腫が認められた例の超音波で hypoechoic 像は全例に見られなかった。

## 考 察

大豆投与実験に際して, 特徴付けた事はまず健常者を規定した事である。その上日常生活での食品大豆が甲状腺機能に与える影響を知ろうとした為, 大豆以外の食生活に制限を加えなかった事である。

大量の酢大豆を3ヵ月間服用させると, 健常者と言えども小さな甲状腺腫が略半数に見られた。甲状腺機能低下症状も短期間より長期摂取群に多く見られた。Rippの乳児<sup>9)</sup>例も, 大豆中止によっ

て一時縮小した甲状腺腫が、再投与80日後再び増大している。大豆を大量、長期服用すると健常成人でも甲状腺腫発症の可能性があると言える。甲状腺機能低下症状の出現度が多かったにも拘わらず、甲状腺ホルモン値（甲ホ）の低下がなく、TSHのみが正常域内で増加した。しかも長期群殊に高年群程、TSH上昇度が大きく、TRH投与後TSH反応度も大きかった。TRH投与後の $T_3$ 値は上昇しなかったが、投与30分後という短時間値であり、甲状腺機能抑制を示す結果とは言えなかった。高年群では大豆服用を中止すると、3ヵ月以上経て、末梢ホルモンが高くなる傾向とTSH、 $\Delta$ TSHの低下が見られ、大豆服用中の甲状腺機能は抑制されていた事が示唆された。しかも老若に拘わらず、大豆投与中に見られた甲状腺腫、TSH上昇は大豆中止後に縮小し、低下を示した。これら事実と、大豆投与ラットで甲状腺濾胞細胞の高さが増大したという報告<sup>2)</sup>を併せ考えると、大豆は甲ホ分泌よりもむしろ、ホルモン合成に影響を及ぼし、TSHを増加させたと思われ得る。

予備能の減退し易い慢性甲状腺炎では5ヵ月以上大豆を服用して血中甲ホが明らかに減少、TSHが高値を示した<sup>9)</sup>のと異なり、本対象は予備能が充分にある健常者であり、しかも服用が3ヵ月内という短期間であった。その為に血中甲ホ濃度を低下させる程の貯蔵ホルモン量の減退がもたらされなかったのであろう。健常者では血中 $T_4$ が $T_3$ とよく相関し、 $rT_3$ 、TBGが変動せず、甲ホ値の低下が見られなかった事は、大豆が甲ホ合成を抑制させる力や濾胞内でのTg水解速度を減退させる作用が弱く、且つ緩やかである事を示唆したもので、臨床像として把握出来る程の機能低下状態を招くには更に長期間を要するものと考えられる。大豆を5日間与えた報告<sup>8)</sup>では、PBIが不変にも拘わらず14例中2例のPBI<sup>131</sup>低下が見られたと言い、両指標の差は便中への甲ホ喪失によるものでないと思われている。大豆食にヨードを加えると、ヨード制限下の大豆食で発症した甲状腺腫が、見られなくなるという動物実験<sup>9)</sup>がある。しかし人では普通にヨードを摂取した生活で甲状腺腫を認めると共に甲状腺機能の軽度抑制が見られた。むしろ高齢者での甲ホ低下、TSHの増加がヨード作用によるかどうかを考える必要があった。高年群無機ヨード値が若年群より高かった事は、高年者がヨード摂取量の多い生活をしている事を意味しており、大豆がヨードの吸収を阻止しないことを示している。ヨード摂取の多いことは高年群の大豆投与前TSHが高い事に反映されたと解される。大豆投与後の無機ヨードが前値より減少したにも拘わらず、大豆服用によってTSHが高くなり、 $\Delta$ TSHも対照群より高値を示したが、無機ヨード値はTSHと相関しなかった。この事は通常生活で散発的にヨードを多く摂取した程度では、ヨード効果がTSH変動に逆反映されにくい事を示したものであろう。高年女性では若年より血中 $T_3$ が低下し、 $\Delta$ TSHが上昇したという成績があり、加齢に伴う甲状腺の不応性による結果だろうとの報告<sup>10)</sup>がある。広い年齢域にあった慢性甲状腺炎の大多数例<sup>9)</sup>で無機ヨード値が正常域にあったにも拘わらず、 $\Delta$ TSHは大豆服用により高値を示した。大豆服用を中止し、暫く時を置いて見られた甲状腺機能の回復事実は年齢のみによると思えられなかった。ヨードへの感受性が高い慢性甲状腺炎は大豆内goitrogenへの感受性も高いと考えられるが、健常者で見た今回の成績は、摂取ヨードによる機能抑制ではなく、ヨード以外の要素として大豆が下垂体甲状腺系に影響を及ぼした事を示したものであろう。また高年者は若年者より影響を受け易いと解すべきであらう。大豆は甲ホの便中への排泄を促し、機能低下に導くとの報告<sup>11)</sup>もあるが、末梢甲ホ値及びTSHは正常域内の変動であったことから大きな効果を示すとは言えなかった。

略半数に見た低下症状や、一部酵素の血中増加は高年、若年共に見出され、しかも大豆服用時のみである事から筋労作による血中上昇のみとは見なされない。むしろ大豆による甲ホの末梢作用が

軽度に, しかも緩やかに減退したことを示唆したものと考えたい。

ホルモン値の正常域は広い幅を示すものである。たとえ正常値が得られたとしても, 臨床症状や年齢による感受性の差を考慮して判断せねばならない。そのみならず, 大豆, 昆布など食餌の影響を加味して検査値を判定してこそ, 適確な甲状腺機能診断が可能となるものと考えられた。

## ま と め

健常者37例に酢大豆30g/日を与え甲状腺機能変動を検索した。

1ヵ月投与の20例では, 末梢甲状腺ホルモン値に変化がなく, TSH が軽度に ( $P(U) < 0.01$ ) 増加した。3ヵ月投与の17例では甲状腺ホルモン値に変化を見なかったが, 大豆服用後 TSH は服用前より高年, 若年共明らかに ( $P(U) < 0.01$ ,  $P(U) < 0.01$ ) 増加した。高年者(平均61才)への TRH 投与に対しては同年, 同数の対照群及び若年大豆群(平均29才)より明らかに ( $P(U) < 0.01$ ,  $P(U) < 0.03$ ) 大きく反応した。高年群では大豆中止後に  $FT_4$ ,  $FT_3$  が増加し,  $\Delta$ TSH, TSH は対照群の値に迄低下回復した。血中無機ヨードと大豆服用中 TSH とは相関がなかった。

大豆3ヵ月投与後には瀰漫性甲状腺腫, 機能低下症状が夫々半数に見られたが, 大豆中止によって縮小, 消失した。

血清 CPK, NEFA, GOT, GPT は大豆投与によって変動しなかったが, LDH のみは増加した。LDH 増加は高年群に著しく, 大豆中止後全例が減少した ( $P(U) < 0.01$ )。

以上から健常者でも大量大豆を長期に摂取すれば, 甲状腺は腫大し, 甲状腺機能は軽度に抑制される事が示唆された。

## 文 献

- 1) Wilgus, H.S., Gassner, F.A., Patton, A.R. and Gustavson, R.C.: The goitrogenicity of soybeans. *J. Nutr.*, 22: 43, 1941.
- 2) Kay, T., Kimura, M., Nishing, K. and Itokawa, Y.: Soybean, goiter and prevention. *J. Trop. Pediatr.*, 34: 110-113, 1988.
- 3) Filisetti, T.M.C.C. and Lajolo, F.M.: Thyroid active factor in heated soybean fractions. *J. Food Sci.*, 45: 1179-1182, 1980.
- 4) Ripp, J.A.: Soybean-Induced goiter. *Ann. J. Dis. Child.*, 102: 106-109, 1961.
- 5) Hydovitz, J.D.: Occurrence of goiter in an infant on a soy diet. *N. Engl. J. Med.*, 262: 351-353, 1960.
- 6) Shepard, T.H., Pyne, G.E., Kirschvink, J.F. and Mc Lean, C.M.: Soybean goiter, report of 3 cases. *N. Engl. J. Med.*, 262: 1009-1103, 1960.
- 7) Labib, M., Gama, R., Wright, J., Marks, V. and Robins, P.: Dietary maladvice as a cause of hypothyroidism and short stature. *Br. M.J.*, 298: 232-233, 1989.
- 8) Van Wyke, J.J., Arnold, M.B., Wynn, J. and Pepper, F.: The effects of a soybean product on thyroid function in humans. *Pediatr.*, 24: 752-760, 1959.
- 9) 石突吉持, 広岡良文, 村田善晴, 富樫和美: 慢性甲状腺炎患者の甲状腺機能に及ぼすダイズの影響. *医学のあゆみ*, 155: 625-626, 1990.
- 10) Yamada, T., Naka, M., Komiya, I., Ichikawa, K., Aizawa, T., Hashizume, K., Takasu, N. and Watanabe, T.: Age-related alterations of pituitary-thyroid function in normal female subjects and in female patients with simple goiter. *Acta Endocrinol.*, 107: 346-351, 1984.
- 11) Pinchera, A., Mc Gillivray, M.H., Crawford, J.D. and

- Freeman, A.G.: Thyroid refractoriness in an athyreotic cretin fed soybean formula. N. Engl. J. Med., 273: 83-87, 1965.
- 12) 石突吉持, 広岡良文: 大豆による甲状腺ホルモン治療効果の減弱. 日本臨床生理学会雑誌, 21: 59-64, 1991. (受付日: '90.10.20 特掲)  
(採択日: '90.12.26)