Thyroid Autoregulation Mechanism against Changing Plasma Inorganic Iodide Concentration : Iodide Outflow from Thyroid

Yutaka YAMAMOTO

The Second Department of Internal Medicine Hokkaido University School of Medicine,
Sapporo, Japan (Professor : Keimei Mashimo)

As most inhabitants living in Japan consume a large quantity of iodine-rich seaweeds, the daily excretion of iodine in urine varies greatly according to their dietary intake of iodine, ranging from 0.175 to 29.8 mg per day. Therefore, plasma inorganic iodide concentration (PII) always varies. In order to clarify an autoregulation mechanism of thyroid against changing PII, repeated estimations of early thyroidal ^{131}I clearance were carried out in normal subjects with or without propylthiouracil (PTU) treatment.

In the normal subjects, the ^{131}I clearance decreased markedly and leveled off four min. after ^{131}I injection. The 0–4 min. clearance (C_{0-4}) was 43.3 ± 40.9 ml/min (mean $\pm$ SD) and the values of the 4–10 min, 10–20 min, 20–60 min. and 60–120 min. clearance (C_{4-10} , C_{10-20} , C_{20-60} and C_{60-120}) expressed as a percentage of C_{0-4} were $26.1 \pm 14.9\%$, $23.9 \pm 14.1\%$, $23.4 \pm 12.9\%$, and $21.4 \pm 11.2\%$, respectively. The average ^{131}I clearance between 4 and 120 min. (C_{4-120}) was $23.9 \pm 12.7\%$.

In the normal subjects taking PTU, a decrease in the clearance was demonstrated after 4 min and was much more pronounced for the clearance after 20 min with many values near zero. C_{0-4} was 41.4 ± 36.4 ml/min. and the percentage values of C_{4-10} , C_{10-20} , C_{20-60} , and C_{60-120} were $22.0 \pm 13.6\%$, $16.4 \pm 9.9\%$, $7.8 \pm 3.9\%$ and $5.9 \pm 1.9\%$, respectively.

As the phenomenon of decreasing clearance observed in this study is related only to movements of the isotope tracer, C_{0-4} , C_{4-120} and $C_{0-4}-C_{4-120}$ may represent the unidirectional clearance of ^{127}I into the thyroid (C_{BG}), the net clearance (C_{NET}) and the exit clearance of ^{127}I from the thyroid to circulation (C_{GB}), respectively.

When thyroidal inorganic iodide pools are divided into two, trapped iodide and iodide derived from iodotyrosine deiodination in the gland, the iodide outflow demonstrated in this study may be derived mainly from trapped iodide because 1) a decrease in ^{131}I clearance was demonstrated in the PTU treated subjects as well as in the normal subjects, 2) it is very difficult to explain the obtained data with the iodide outflow derived from iodotyrosine deiodination even if the concept of heterogeneity of thyroid follicles is induced, 3) the iodide outflow derived from iodotyrosine deiodination is too small to explain the large iodide outflow observed in this study.

The results revealed that C_{GB} was $76.1 \pm 12.9\%$ of C_{BG} . There was a significant correlation between C_{BG} and C_{GB} . This may suggest that thyroidal iodide transport is a state

of equilibrium between the inflow and the outflow of iodide.

The relation between PII and C_{BG} is not significant, whereas the correlation between PII and C_{GB}/C_{BG} is significant. C_{NET} decreases as PII increases. This may indicate that C_{GB}/C_{BG} , not C_{BG} itself, works as an autoregulation mechanism of thyroid to lessen the change in thyroidal iodide content against changing PII. In spite of this mechanism, thyroidal absolute iodide uptake increases as PII increases because the decrease in C_{NET} is smaller than the increase in PII. The iodide outflow derived from iodotyrosine deiodination is supposed to be the next step of thyroidal autoregulation mechanism against the changing iodide content of thyroid. However, the iodide outflow from the trapped iodide pool is much larger than the iodide outflow from the deiodinated iodide pool and seems to play an important role as the first step of thyroidal autoregulation mechanism against changing PII.

(See pp. 742~750)

ヨード環境の変化に対する甲状腺自己調節機構の研究

甲状腺よりのヨード流出

北海道大学医学部内科第二講座（主任：真下啓明教授）

山 本 豊

（昭和44年2月10日受付）

正常人における甲状腺 ^{131}I クリアランスを ^{131}I 注射後120分まで経時的に追求したところ、4分以降著しい低下を認めた。この現象の分析から、甲状腺摂取ヨードプールよりのヨード流出を証明した。このヨード流出のヨード流入に対する割合は、血漿無機ヨード濃度に有意の相関を示し、ヨード環境の変化に対する甲状腺自己調節機構として働いていることを示した。

緒 言

血漿無機ヨード濃度（PII）は、食事のヨード含量によつて大きく変動する。多くの日本人は、ヨードを豊富に含む海藻類を摂取する習慣があるため、一日の尿中ヨード排泄量は平均1～2mgである¹⁾。しかし、海藻を含む食事をした場合には、一日の尿中ヨード排泄量はさらに高く、8.4～29.8mgに及ぶ²⁾。また、ヨード制限食として海藻類などを制限した場合には、一日の尿中ヨード排泄量は0.175mgまで低下する³⁾。つまり、日本人のヨード摂取量は、その食事内容によつて著しく変動していることを示している。したがつて、そのPIIもまた、絶えず大きく変動しているものと考えらる。Wolff and Chaikoff³⁾⁴⁾⁵⁾は、大量の無機ヨードが、甲状腺のヨード有機化過程およびヨードタイロシン縮合過程を抑制すると報告し、甲状腺は、無機ヨードが血中で急速に増加した場合には、ホルモン生成能を減少させることによつて、多量のホルモンが血中へ分泌されることを防ぐ自己調節機構をもつていと述べている。また、近年 Ohtaki 等⁶⁾ Nagataki 等⁷⁾は、甲状腺よりの非ホルモン性ヨード分泌の存在を証明し、これが、ホルモン分泌を一定に保つための甲状腺自己調節機構として、重要な役割をはたしていると強調した。しかし、甲状腺ヨード摂取の段階で、PIIの変化に対してどのような甲状腺の適応がなされているかという点については、現在なお解明されていない。著者は、正常人に ^{131}I を静脈注射し、初期の甲状腺 ^{131}I クリアランスを経時的に追求し、その二相性曲線の解析から、甲状腺ヨード摂取の状況を明らかにし、そのPIIの変化に対する適応態度について検討を行なつた。

実験対象および方法

北海道在住の21名（男7名、女14名）を対象とし、臨床的に甲状腺疾患および他の内分泌疾患、心、腎疾患を有さないことを確認した。食事は、日常の食事を摂取することとした。対象を二つのグループに分け、14名を前処置を施さない正常群とし、7名を Propylthiouracil (PTU) 投与群とした。PTU 投与群各対象に、 ^{131}I 注射17, 14, 5, 3, 1時間前に PTU 150mg（計750mg）を投与した。実験は、昼食後2時間に開始することとし、排尿後、500 μC の carrier free ^{131}I を静脈注射した。注射後、甲状腺 ^{131}I 摂取率を5分毎に120分まで計測した。注射後4, 20, 60, 120分に採血を行ない、血漿 ^{131}I 濃度を測定し、注射後60分間の尿を採り、尿中 ^{131}I および ^{127}I 濃度を測定した。

甲状腺 ^{131}I 摂取率の測定：甲状腺 ^{131}I は、シンチレーションカウンターを用い測定した。甲状腺外頸部

放射能 (ENR) を少なくするため、中央に 5×6 cm の窓を有する 15×15 cm、厚さ 2 cm の鉛板を用い、この窓は、厚さ 2 cm の鉛の扉によつて完全に密閉されるようにした。鉛板は、窓に甲状腺が入るよう頸部に密着して置かれた。扉を開いた状態にて計測したカウントより、扉を閉じた状態にて計測したカウントを減ずることにより、バックグランドカウントを除いた粗甲状腺 ^{131}I 摂取率を求めた。ENR を求めるため、次の基礎実験を行なつた。

8名の正常人に KI 200mg を ^{131}I 注射 6 および 4 時間前に、さらに KI 300mg および KClO_4 0.6g を 2 および 1 時間前に投与し、(計 KI 1000mg および KClO_4 1.2g), ^{131}I 500 μc を静脈注射した。前記の鉛板装置を用い、頸部および大腿部の粗摂取率を 5 分毎に 120 分まで測定した。頸部および大腿部の放射能の比は、4, 10, 20, 60, 120 分において、それぞれ、 1.35 ± 0.17 , 1.34 ± 0.28 , 1.36 ± 0.26 , 1.34 ± 0.36 , 1.36 ± 0.38 (平均 $\pm$ 標準偏差、以後同様) であり、120 分間の平均は 1.35 ± 0.28 であつた。甲状腺 ^{131}I 摂取は、KI および KClO_4 によつて抑制されているので、頸部の粗 ^{131}I 摂取率は、この場合、ENR を表わすものである。したがつて、ENR は、同時に測定した大腿部の放射能の 1.35 倍であることがわかつた。したがつて、本実験においても、同時に測定した大腿部放射能の 1.35 倍をもつて ENR とし、粗頸部 ^{131}I 摂取率より、これを減じ、真の甲状腺 ^{131}I 摂取率とした。

甲状腺 ^{131}I クリアランスの算定：時間 a および b の間の甲状腺 ^{131}I クリアランス (C_{a-b}) は、DeGroot⁹⁾ の式によつた。

$$C_{a-b} = \frac{a, b \text{ 間の } \Delta^{131}\text{I 摂取率}}{a, b \text{ 間の平均 } P^{131}\text{I} \times (b-a)}$$

この式で、 $\Delta^{131}\text{I}$ 摂取率は、a と b の間の甲状腺 ^{131}I 摂取率の増加、平均 $P^{131}\text{I}$ は、時間 (a+b)/2 における血漿 ^{131}I 濃度を表わす。本実験では、0~4 分、4~10 分、10~20 分、20~60 分、60~120 分の各時間内の甲状腺 ^{131}I クリアランスを計算した。

血漿無機ヨード濃度の算定：PII の算定には、Stanley⁹⁾ の式を用いた。

Table 1. Thyroidal iodide clearance in normal subjects (ml/min)

Subject No.	Minutes after ^{131}I injection					PII $\mu\text{g}/100\text{ml}$
	0-4	4-10	10-20	20-60	60-120	
1	27.3	9.8	6.8	7.0	5.3	0.72
2	33.3	3.5	4.0	8.5	7.3	1.05
3	12.8	5.7	4.9	4.2	3.6	0.66
4	50.9	16.1	17.4	14.9	12.2	0.39
5	63.1	8.8	8.4	7.8	7.0	1.91
6	37.7	14.3	10.9	7.0	7.5	1.24
7	28.6	2.2	2.5	3.6	4.3	4.77
8	91.8	8.6	7.1	5.4	7.4	2.96
9	163.1	10.1	0.9	0.6	1.4	5.70
10	20.0	6.1	4.9	5.8	5.0	2.28
11	13.8	6.8	4.4	4.2	4.7	2.24
12	33.0	15.4	15.2	15.6	14.1	0.40
13	13.6	2.8	2.7	2.6	1.9	3.10
14	17.3	5.3	7.5	6.8	6.0	1.36
mean	43.3	8.3	7.0	6.7	6.3	2.06
SD	40.9	4.4	4.7	4.2	3.4	1.61

$$PII = \frac{0 \sim 60 \text{ 分の尿中 } ^{127}\text{I 濃度}}{0 \sim 60 \text{ 分の尿中 } ^{131}\text{I 濃度}} \times \text{注射後30分の } P^{131}\text{I}$$

実験結果

(a) 正常群: 14名の正常人における甲状腺 ^{131}I クリアランスの結果は, Table 1 に示す 如くである. 0~4分のクリアランス (C_{0-4}) は, $43.3 \pm 40.9 \text{ ml/min}$ であった. 各々の対象について, 4分以後のクリアランスが, C_{0-4} に比し, 著しく低下していることを認めた. 4~10分, 10~20分, 20~60分, 60~120分のクリアランス (C_{4-10} , C_{10-20} , C_{20-60} , C_{60-120}) を C_{0-4} の%として表わすと, それぞれ, $26.1 \pm 14.9\%$, $23.9 \pm 14.1\%$, $23.4 \pm 12.9\%$, $21.4 \pm 11.2\%$ であった. Fig. 1 は, クリアランスが ^{131}I 注射後4分で著しく減少し, level off していることを示している. C_{4-10} , C_{10-20} , C_{20-60} , C_{60-120} の%値は, 100% に対し有意の差であった ($P < 0.001$). C_{4-10} , C_{10-20} , C_{20-60} , C_{60-120} 相互の間には有意の差を認めなかつた. Table 2 は, 4~120分の平均クリアランス (C_{4-120}), $C_{0-4}-C_{4-120}$, C_{4-120}/C_{0-4} , $(C_{0-4}-C_{4-120})/C_{0-4}$, $(C_{0-4}-C_{4-120}) \times PII$, $C_{4-120} \times PII$ を示している. C_{4-120}/C_{0-4} および $(C_{0-4}-C_{4-120})/C_{0-4}$ はそれぞれ, 0.239 ± 0.127 , 0.761 ± 0.129 と計算された. PII は, $2.06 \pm 1.61 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ であった.

Fig. 1. Thyroidal ^{131}I clearance expressed as a percentage of C_{0-4} in 14 normal subjects. The clearance decreased markedly and leveled off 4min after ^{131}I injection.

Table 2.

Subject No.	C_{4-120} ml/min	$C_{0-4}-C_{4-120}$ ml/min	C_{4-120}	$C_{0-4}-C_{4-120}$	$C_{0-4}-C_{4-120} \times PII$ m μ g/min	$C_{4-120} \times PII$ m μ g/min
			C_{0-4}	C_{0-4}		
1	7.2	20.1	0.264	0.736	144.7	51.8
2	5.8	27.5	0.174	0.826	288.8	60.9
3	4.6	8.2	0.359	0.641	54.1	30.4
4	15.2	35.7	0.299	0.701	139.2	59.3
5	8.0	55.1	0.127	0.873	1052.4	152.8
6	9.9	27.8	0.263	0.737	344.7	122.8
7	3.2	25.4	0.112	0.888	1211.6	152.6
8	7.1	84.7	0.077	0.923	2507.1	210.2
9	3.3	159.8	0.020	0.980	9108.6	188.1
10	5.5	14.5	0.275	0.725	330.6	125.4
11	5.0	8.8	0.362	0.638	197.1	112.0
12	15.1	17.9	0.458	0.542	71.6	60.4
13	2.5	11.1	0.184	0.816	344.1	77.5
14	6.4	10.9	0.370	0.630	148.2	87.0
mean	7.1	36.3	0.239	0.761	1138.8	106.5
SD	3.9	41.2	0.127	0.129	2389.2	49.0

Fig. 2. Correlation between C_{0-4} and $(C_{0-4} - C_{4-120})$ Fig. 3. Correlation between C_{0-4} and PII. Fig. 4. Correlation between $(C_{0-4} - C_{4-120}/C_{0-4})$ and PII. Fig. 5. Correlation between C_{4-120} and PII. Fig. 6. Correlation between $(C_{4-120} \times PII)$ and PII.

Table 3. Thyroidal iodide clearance in normal subjects taking PTU (ml/min)

Subject No.	Minutes after ^{131}I injection				
	0-4	4-10	10-20	20-60	60-120
15	36.9	17.5	8.9	5.9	2.3
16	120.3	17.4	16.8	4.8	3.4
17	17.7	2.3	1.5	1.3	1.4
18	15.7	5.3	5.4	1.1	1.3
19	36.4	4.3	3.4	3.2	2.2
20	42.6	5.4	2.8	2.4	1.8
21	20.4	4.2	3.6	1.2	1.2
mean	41.4	8.1	6.1	2.8	1.9
SD	36.4	6.4	5.2	2.0	0.9

Fig. 2 は, C_{0-4} と $C_{0-4}-C_{4-120}$ の間の相関を示し, 相関係数 (r) は 0.979 であり有意の相関であった. ($p<0.001$), PII と C_{0-4} の相関は, Fig. 3 に示す如く有意でなかった. ($r=0.400$, $0.1<p<0.2$) が, PII と $(C_{0-4}-C_{4-120})/C_{0-4}$ の間には, Fig. 4 の如く有意の相関が認められた ($r=0.734$, $p<0.01$). また, PII と C_{4-120} の間には, 有意の負相関 ($r=-0.769$, $p<0.01$) があり (Fig. 5). PII と $C_{4-120} \times$ PII の間には, 2 の有意相関 ($r=0.784$, $p<0.001$) が認められた (Fig. 6).

(b) PTU 投与群: PTU 投与をうけた 7 名の正常人の甲状腺 ^{131}I クリアランスは, Table 3 に示した如くである. C_{0-4} は $41.4 \pm 36.4 \text{ ml/min}$ であった. ^{131}I クリアランスの低下は, 正常群と同様, ^{131}I 注射 4 分以後認められ, とくに, 20 分以後は殆んど 0 に近かった. C_{4-10} , C_{10-20} , C_{20-60} , C_{60-120} の C_{0-4} に対する % は, それぞれ $22.0 \pm 13.6\%$, $16.4 \pm 9.9\%$, $7.8 \pm 3.9\%$, $5.9 \pm 1.9\%$ であつた (Fig. 7). C_{4-10} , C_{10-20} , C_{20-60} , C_{60-120} の % 値は, 100% に対し, 有意の差を示した ($P<0.001$).

Fig. 7. Thyroidal ^{131}I clearance expressed as a percentage of C_{0-4} in 7 normal subjects taking PTU. The clearance decreased 4min after ^{131}I injection and neared 0% in later measurements

考 察

正常群14名全員および PTU 投与群 7 名全員に ^{131}I 注射 4 分以後, 甲状腺 ^{131}I クリアランスの著しい低下が認められた.

甲状腺 ^{127}I クリアランスが, 実際に 4 分もの短い間に, 誘因なく急激に変化することは起り得ず, この ^{131}I クリアランスの減少という現象は, 単に ^{131}I の動きを反映しているにすぎない. ^{131}I は, 注射後直ちに血中 ^{127}I と混合し, ^{127}I と共に甲状腺にとりこまれる. したがって, 初期の ^{131}I の動きは, 甲状腺への ^{127}I の一方向クリアランス (C_{Bg}) を示すものと思われる. 新しくとりこまれた ^{131}I は, 甲状腺内 ^{127}I と混合し, 甲状腺から血中に向う ^{127}I の流れに加わりはじめるため, 見かけ上の ^{131}I クリアランスは低下し

はじめる。 ^{131}I と ^{127}I の腺内での混合が終了する時、つまり、 ^{131}I の流入、流出が一定になった時、見かけ上の ^{131}I クリアランスが一定になる。この時の ^{131}I クリアランスは、 ^{127}I の net クリアランス (C_{NET}) を表わすものといえる。 $C_{\text{BG}} - C_{\text{NET}}$ は、したがって甲状腺から血中にむかう ^{127}I の流出クリアランス (C_{GB}) を表わすであろう。この説明は、本実験結果とよく一致する。

C_{0-4} および C_{4-120} が、 C_{BG} 、 C_{NET} を表わすものとする、 $C_{0-4} - C_{4-120}$ は C_{GB} を表わすものである。本実験結果は、かなり大きな C_{GB} の存在を示し、その値は C_{BG} の $76.1 \pm 12.9\%$ にあたり、それに比し、 C_{NET} は C_{BG} のわずか $23.9 \pm 12.7\%$ であった。この実験によつて示される甲状腺よりのヨード流出量は、 $(C_{0-4} - C_{4-120}) \times \text{PII}$ によつて表わされ、Table 2 より、14名の平均は $1139 \mu\text{g}/\text{min}$ つまり $1640 \mu\text{g}/\text{day}$ であった。Koutras and Sfontouris¹⁰⁾ によれば、 C_{NET} は C_{BG} の 55% であり、 C_{GB} は C_{BG} の 45% であると報告されている。 ^{131}I クリアランスが、本実験において4分以後低下し、level off していることは、 ^{131}I の甲状腺内 ^{127}I プールへの混合は、4分以内に行なわれていることを示しており、Koutras and Sfontouris が C_{BG} とみなしている C_{2-20} は、 C_{BG} そのものではなく、 C_{BG} と C_{NET} の中間値を示している可能性があり、それが彼等の $C_{\text{GB}}/C_{\text{BG}}$ が著者の値より低いことの一原因であろう。著者の C_{0-4} は彼等の C_{2-20} に比し、より正確に C_{BG} を代表するものと考えられよう。

Halimi and Pitt-Rivers¹¹⁾ Slingerland¹²⁾ Nagataki and Ingbar¹³⁾ は、甲状腺における2つの機能的に異なる無機ヨードプールの存在を報告している。 KClO_4 投与によりすみやかに腺外に放出される第一無機ヨードプールおよび、 KClO_4 によつて放出されない第二無機ヨードプールである。前者は、新しく摂取され、なお有機化されていない腺内無機ヨードプールであり、後者は、ヨードタイロシンの脱ヨードによつて産生された無機ヨードプールであろうといわれている。しかし、最近、脱ヨードによつて生じた無機ヨードは、一部第一プールにも入ることが証明されている¹⁴⁾¹⁵⁾。そこで今、甲状腺内無機ヨードを、その由来別に分類し、摂取されたばかりで有機化前の無機ヨードをヨードTとし、ヨードタイロシンの脱ヨードによつて生じた無機ヨードをヨードDとした場合、本実験によつて証明された大量のヨード流出 (^{131}I で測定しているため、無機ヨード流出ばかりでなく、有機ヨードの分泌も含み得る) は、ヨードTに由来するか、ヨードDに由来するか、あるいはヨードサイロニンの分泌も含むかが問題となってくる。

甲状腺 ^{131}I クリアランスの低下という現象は、正常群のみならず、PTU 投与群においても同様に認められた。PTU 投与群における C_{0-4} は $41.4 \pm 36.4 \text{ ml}/\text{min}$ であり、正常群の C_{0-4} $43.3 \pm 40.9 \text{ ml}/\text{min}$ との間に差を認めなかった。PTU は、甲状腺ヨード摂取に対しては影響を与えず、腺内ヨードの有機化を抑制するものであるから、PTU 投与群に認められたヨード流出は、ヨードTに由来するものである。PTU 投与群において ^{131}I クリアランスの著明な減少は、 C_{4-10} に認められ、0に近いクリアランスは C_{20-120} に認められている。これは、ヨードTにおける ^{131}I と ^{127}I の混合は、大部分4分以内に行なわれ、20分で完了することを意味する。したがって、正常群においても、 ^{131}I 注射後10分以内に認められたヨード流出は、大部分ヨードTに由来するものであることが示唆される。

もし、正常群に認められた甲状腺からのヨード流出が、ヨードDおよびヨードサイロニンに由来するものと仮定すると、 ^{131}I クリアランスの減少は、二種類の甲状腺細胞、すなわち活動性のより高い細胞およびより低い細胞の存在を前提としてのみ説明できる。つまり、両種類の細胞または、活動性のより高い細胞の C_{BG} が、本実験で認められた初期の高い ^{131}I クリアランスを表わし、活動性のより高い細胞においてすでにとりこまれた ^{131}I が turnover され、ヨードD由来の無機ヨード或いは、ヨードサイロニンとして分泌されるとき、この種の細胞による見かけ上の ^{131}I クリアランスは0となり、turnover の遅い細胞の C_{BG} のみが、 C_{4-120} となつて表わされる、とするものである。しかし、もしこの説明によつて本実験結果を解析すると、活動性のより高い細胞は、10分以内の早いヨード turnover 速度をもち、しかも全細胞の 76% をしめるということになる。また、活動性のより低い細胞は、120分以上のヨード turnover 速度をもち、これが全細胞の 24% をしめるということになる。しかし、Rosenberg 等¹⁶⁾ の rat を用いた実験結果で、甲状腺

内 ^{127}I の半減期が2.8日と計算されるように、総体的にみた甲状腺のヨード turnover 速度は遅く、Ehmans 等¹⁷⁾は、人間の場合には更に遅いであろうと報告している。正常甲状腺において、10分以内に、摂取したヨードを有機化しホルモンを合成分泌し、一部をヨードタイロシンの脱ヨードの結果として無機ヨードを分泌する細胞が、全細胞の76%をしめるとは考えられない。また、正常群で C_{4-10} , C_{10-20} , C_{20-60} , C_{60-120} 相互間に差が認められなかつたことは、10~120分の turnover 速度をもつ細胞は存在しないということを示す。Triantaphyllidis¹⁸⁾ Rosenberg 等¹⁶⁾ Schneider¹⁹⁾ は、甲状腺細胞のヨード turnover 速度の heterogeneity を報告しているが、総体的にみると、ヨード turnover 速度は連続的に分布していることを示唆している。したがって、10分以内、120分以上の turnover 速度を示す細胞が、それぞれ全細胞の76%, 24%をしめているにもかかわらず、10~120分の turnover 速度をもつ細胞が存在しないというのは、上記の報告に一致しない。したがって、本実験結果にみられた二相性の ^{131}I クリアランスを、ヨードD またはヨードサイロニンに由来するヨード流出のみによつて説明することは困難である。

Ohtaki 等⁹⁾は、常食を摂取している日本人においては、PII は平均 $1.45\mu\text{g}/100\text{ml}$ であり、ヨードDからのヨード流出は一日平均 $350\mu\text{g}$ 、サイロキシンおよびトリヨードサイロニンとしてのヨード分泌は一日平均 $50\mu\text{g}$ であると報告している。また、Nagataki 等⁷⁾の報告では、前者が $100\mu\text{g}$ 、後者が $40\mu\text{g}$ である。これに対し、本実験のヨード流出は、 $(\text{C}_{0-4}-\text{C}_{4-120}) \times \text{PII}$ の式から求められる量であり、これは Table 2. の如く、平均 $1139\text{m}\mu\text{g}/\text{min}$ 、すなわち一日平均 $1640\mu\text{g}$ である。実際は、10分以内の早い turnover 速度をもつ細胞は、正常甲状腺細胞の中ではわずかであろうと思われ、この種の細胞によるヨードDまたはヨードサイロニン由来のヨード放出は、Ohtaki 等の報告した $400\mu\text{g}$ 、Nagataki 等の報告した $140\mu\text{g}$ の一日ヨード流出量のうちのごくわずかであると思われ、本実験で得られた大量のヨード流出を説明するにはあまりに小さい量である。したがって、本実験で得られた大量のヨード流出は、主としてヨードTに由来するものとしてさしつかえないと思われる。

本実験の結果は、甲状腺におけるヨードの移入は、ヨードの流入と流出の平衡状態であることを示唆するものである。平衡恒数(K)は次のように表わされる。

$$K = \frac{k_2}{k_1} \dots (1)$$

この式で、 K_1 は血中から甲状腺へのヨードの流入速度 ($\mu\text{g}/\text{min}$) であり、 K_2 は甲状腺から血中へのヨードの流出速度 ($\mu\text{g}/\text{min}$) である。 K_1 は C_{BG} と PII を乗ずることにより、 K_2 は C_{GB} と PII を乗ずることにより求められるので、等式(1)は次のように書き書えられる。

$$k = \frac{\text{C}_{\text{GB}}}{\text{C}_{\text{BG}}} \dots (2)$$

等式(2)は、Fig. 2 に示されたデータによく一致している。

甲状腺ヨードクリアランスは、PII の増加とともに減少するといわれている⁷⁾が、この関係は、Fig. 5 に示す如く C_{NET} と PII の間に成立し、 C_{BG} と PII の間には成立しないことが分つた (Fig. 3)。Fig. 4 は、PII と $\text{C}_{\text{GB}}/\text{C}_{\text{BG}}$ の間の有意の相関を示している。すなわち、甲状腺において、 $\text{C}_{\text{GB}}/\text{C}_{\text{BG}}$ はほぼ一定の値をとるが、これは PII の変化によつて変化しうること示している。つまり、PII, $\text{C}_{\text{GB}}/\text{C}_{\text{BG}}$ および C_{NET} 相互の関係は、次のように解釈することができる。PII の増加と共に、 $\text{C}_{\text{GB}}/\text{C}_{\text{BG}}$ が増加し、その結果として C_{NET} は減少する。逆に、PII 減少と共に $\text{C}_{\text{GB}}/\text{C}_{\text{BG}}$ は減少し、続いて C_{NET} は増加する。この $\text{C}_{\text{GB}}/\text{C}_{\text{BG}}$ の変化は、PII の変化に対する甲状腺の自己調節機構の一つと考えられる。この自己調節機構は、ヨード摂取量が絶えず変動する場合や、ヨード摂取量が著しく大きい時、また著しく小さい時には、重要な意味をもつであろう。日本人においては、毎日のヨード摂取量が大きく変動し、一日 0.175mg から 29.8mg にまで変動しう。したがって PII は、絶えず大きな変動を受け、著者の示した甲状腺の自己調節機構は、この PII の変動から、ホルモン合成の材料としてのヨード量摂取をより一定に保つのに有意義であるといえる。また、本実験において $\text{C}_{\text{GB}}/\text{C}_{\text{BG}}$ が高いことは、日本人のヨード摂取量が多いことによるものかもし

れない。

Fig. 6 は、 $C_{4-120} \times PII$ が PII の増加にともない増加していることを示している。 $C_{4-120} \times PII$ は、甲状腺絶対ヨード摂取量 (AIU) を表わすものであるから、AIU は、上に述べた自己調節機構にもかかわらず、 PII の増加と共に増加することになる。 PII の増加に伴う AIU の増加は、今まで報告されている結果²⁰⁾²¹⁾²²⁾とも一致する。AIU の増加の原因は、 PII の増加にともない C_{GB}/C_{BG} が増加し C_{NET} が減少するのであるが、 PII の増加の程度が C_{NET} の減少の程度をうまわるためであると解釈される。Ohtaki 等⁶⁾ Nagataki 等⁷⁾の報告したヨード D 由来の非ホルモン性無機ヨードの分泌は、甲状腺内ヨードの増加と共に増加している。したがって、この分泌機構が、ホルモン合成分泌を一定に保とうとする甲状腺自己調節機構の第二段階であると思われる。先に述べたように、ヨード T 由来のヨード流出は、ヨード D 由来のヨード流出に比し著しく大きい。したがって、 PII の変化に対する C_{GB}/C_{BG} の変化という機構は、甲状腺自己調節機構の第一段階として果す役割は、重要なものがあるといえよう。

結 論

(1) 14名の正常群および7名の PTU 投与群に、 ^{131}I を静脈注射し、注射後120分までの甲状腺 ^{131}I クリアランスを経時的に追求し、解析した。その結果、両群に、注射4分後に著しい ^{131}I クリアランスの低下を認めた。正常群における0～4分の ^{131}I クリアランス (C_{0-4}) は $43.3 \pm 40.9 \text{ ml/min}$ であり、4～10分、10～20分、20～60分、60～120分の ^{131}I クリアランス (C_{4-10} , C_{10-20} , C_{20-60} , C_{60-120}) は、それぞれ C_{0-4} の $26.1 \pm 14.9\%$, $23.9 \pm 14.1\%$, $23.4 \pm 12.9\%$, $21.4 \pm 11.2\%$ であった。4～120分の平均 ^{131}I クリアランス (C_{4-120}) は $23.9 \pm 12.7\%$ であった。PTU 投与群における C_{0-4} は $41.4 \pm 36.4 \text{ ml/min}$ であり、 C_{4-10} , C_{10-20} , C_{20-60} , C_{60-120} は、それぞれ C_{0-4} の $22.0 \pm 13.6\%$, $16.4 \pm 9.9\%$, $7.8 \pm 3.9\%$, $5.9 \pm 1.9\%$ であった。

(2) ^{131}I クリアランスの減少は、 ^{131}I の動きを反映しているに過ぎず、 C_{0-4} , C_{4-120} は、それぞれ ^{127}I の一方向クリアランス (C_{BG}) および net クリアランス (C_{NET}) を表わし、 $C_{0-4} - C_{4-120}$ は甲状腺から血中への流出クリアランス (C_{GB}) を表わすものであることを述べた。

(3) 甲状腺内無機ヨードを、新しく摂取された無機ヨード (ヨード T) および、ヨードタイロシンの脱ヨードによって生じた無機ヨード (ヨード D) の二種に分類した場合、PTU 投与群にも同様の ^{131}I クリアランスの減少を認めたこと、甲状腺細胞の heterogeneity の存在を認めたとしてもヨード D からのヨード流出で二相性の ^{131}I クリアランス曲線を説明することは困難なこと、ヨード D からのヨード流出量は本実験によつて証明された大量のヨード流出量を説明するにはあまり少ないことなどの理由から、本実験によつて証明されたヨード流出は、主としてヨード T 由来のものであると結論した。

(4) C_{GB} は C_{BG} の $76.1 \pm 12.9\%$ であり C_{GB} と C_{BG} の間には有意の相関があつた。このことは、甲状腺ヨード移入が、血流および甲状腺ヨード T プールとの間の、ヨードの流入流出の平衡状態であることを示唆するものである。

(5) 血漿無機ヨード濃度 (PII) と C_{BG} の間には相関がなく、 PII と C_{GB}/C_{BG} の間には有意の相関を認めた。また PII と C_{NET} の間には有意の負相関があつた。このことより、 C_{BG} 自体ではなく、 C_{GB}/C_{BG} が PII の変化に対し、ホルモン合成の材料であるヨード量を一定に保つ甲状腺自己調節機構として関与していることを示した。 PII の増加に対する C_{GB}/C_{BG} の増加という自己調節機構の結果として、 C_{NET} は PII の増加に対し減少するが、 C_{NET} の減少の程度は PII の増加より少ないため、 $C_{NET} \times PII$ で表わされる甲状腺絶対ヨード摂取量は PII の増加と共に増加した。これに対する第二段階の自己調節機構として、ヨード D 由来のヨード流出が関与していることを述べた。ヨード T 由来のヨード流出は、ヨード D 由来のそれに比し著しく大きく、 C_{GB}/C_{BG} の甲状腺自己調節機構の第一段階としての役割は重要なものであることを強調した。

本研究費の一部は International Atomic Energy Agency Grant No. 481 RB によつた。

参 考 文 献

- 1) KOSHIYAMA, K. : Jap. Arch. Intern. Med., 9 : 381, (1962).
- 2) SUZUKI, H., T. HIGUCHI, K. SAWA, S. OHTAKI and Y. HORIUCHI : Acta Endocr., 50 : 161, (1965).
- 3) WOLFF, J. and I.L. CHAIKOFF : J. Biol. Chem., 173 : 555, (1948).
- 4) WOLFF, J. and I.L. CHAIKOFF : Endocrinology, 42 : 468, (1948).
- 5) WOLFF, J. and I.L. CHAIKOFF : Endocrinology, 43 : 174, (1949).
- 6) OHTAKI, S., S. MORIYA, H. SUZUKI and Y. HORIUCHI : J. Clin. Endocr., 27 : 278, (1967).
- 7) NAGATAKI, S., K. SHIZUME and K. NAKAO : J. Clin. Endocr., 27 : 638, (1967).
- 8) DEGROOT, L.J. : J. Clin. Endocr., 26 : 149, (1966).
- 9) STANLEY, M.M. : J. Clin. Endocr., 9 : 941, (1949).
- 10) KOUTRAS, D.A. and J. SFONTOURIS : J. Endocr., 35 : 135, (1966).
- 11) HALMI, N.S. and R. PITTRIVERS : Endocrinology, 70 : 610, (1962).
- 12) SLINGERLAND, D.W. : Endocrinology, 73 : 115, (1963).
- 13) NAGATAKI, S. and S.H. INGBAR : Endocrinology, 73 : 479, (1963).
- 14) ISAACS, G.H., J.C. ATHANS and I.N. ROSENBERG : J. Clin. Invest., 45 : 758, (1966).
- 15) ROSENBERG, I.N., J.C. ATHANS and G.H. ISAACS : Rec. Prog. in Hormone Research, 21 : 33, (1965).
- 16) ROSENBERG, L.L., G. LAROCHE and J.M. EHLERT : Endocrinology, 79 : 927, (1966).
- 17) EHMANS, A.M., J. KINTHAERT, C. DELCROIX and J. COLLARD : J. Clin. Endocr., 28 : 169, (1968).
- 18) TRIANTAPHYLIDIS, E. : Arch. Sci. Physiol. Paris, 12 : 191, (1958).
- 19) SCHNEIDER, P.B. : Endocrinology, 74 : 973, (1964).
- 20) FEIBERG, W.D., D.L. HOFFMAN and C.A. OWEN : J. Clin. Endocr., 19 : 567, (1959).
- 21) FITTING, W. : J. Clin. Endocr., 20 : 569, (1960).
- 22) ALEXANDER, W.D., D.A. KOUTRAS, R.M. HARDEN and E. WAYNE : J. Clin. Endocr., 24 : 851, (1964).