小児期甲状腺機能亢進症における インスリン・グルカゴン・成長ホルモン分泌能

北海道大学医学部小児科学教室

(主任: 松本脩三教授)

加 藤 敬 子, 松 浦 信 夫, 藤 田 仁 子
藤 枝 憲 二, 野 原 八 千 代, 三 上 裕 平

市立江別総合病院 小児科

阿 部 和 男

苫小牧王子病院 小児科

福 島 直 樹

Insulin, Glucagon and Growth Hormone Responses During Glucose,
Arginine and Insulin Tolerance Tests in Children with Hyperthyroidism

**Takako KATO, Nobuo MATSUURA, Hiroko FUJITA,
Kenji FUJIEDA, Yachiyo NOHARA and Yuhei MIKAMI**

Department of Pediatrics, Hokkaido University School of Medicine,
Sapporo, Japan

Kazuo ABE

Department of Pediatrics, Ebetsu Municipal General Hospital,
Ebetsu, Japan

Naoki FUKUSHIMA

Department of Pediatrics, Tomakomai Oji General Hospital,
Tomakomai, Japan

There are many reports of glucose intolerance in adult patients with hyperthyroidism but few reports of glucose intolerance in hyperthyroid children. In this study, we measured plasma levels of glucose, insulin, glucagon and growth hormone in hyperthyroid children and control subjects by the use of three kinds of tolerance tests: an oral glucose tolerance test, an arginine tolerance test and an insulin tolerance test. In the oral glucose tolerance test, mean fasting glucose levels (79.6 ± 1.4 mg/dl) rose to maximum levels (157.3 ± 4.3 mg/dl) at 30 min in hyperthyroid children which were significantly higher than the levels in control subjects ($p < 0.01$). The maximum levels of glucose fell slowly and returned to fasting levels at 180 min. In this test, plasma insulin levels increased from basal levels (12.7 ± 1.9

$\mu\text{U/ml}$) to maximum levels ($120.8 \pm 22.1 \mu\text{U/ml}$) at 30 min in the prepubertal age group of hyperthyroidism. On the other hand, in the pubertal age group of hyperthyroidism, maximum levels of insulin were observed at 60 min, but not at 30 min. These maximum levels of insulin of both hyperthyroid age groups were significantly higher than those in the control subjects ($p < 0.05$, $p < 0.01$ respectively). There was no difference in insulin-glucose ratio at 30 min ($\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BG}$) and insulinogenic index (I.I.) at 0 to 60 min between these two groups of hyperthyroid children and control subjects. However, I.I. at 0 to 120 min and 0 to 180 min decreased significantly in the pubertal age group of hyperthyroidism as compared with those in the control group ($p < 0.05$, $p < 0.02$ respectively). In the oral glucose tolerance test, plasma glucagon levels decreased from basal levels ($74.1 \pm 4.3 \text{ pg/ml}$) to minimum levels ($36.4 \pm 4.7 \text{ pg/ml}$) at 90 min in hyperthyroidism, which were significantly lower than those in the controls ($p < 0.05$). However, there was no difference in $-\Sigma\Delta\text{IRG}/\Sigma\Delta\text{BG}$ (cumulative glucagon response/cumulative glucose response) between the subjects with hyperthyroidism and the controls. On the other hand, lower responses of blood glucose, insulin, glucagon and growth hormone to arginine were observed in subjects with hyperthyroidism than in the controls.

Moreover in the insulin tolerance test, there was no difference in glucagon and growth hormone response between the subjects with hyperthyroidism and the controls.

Thus our conclusions are as follows: 1) A marked increase in blood glucose after oral glucose load was observed in spite of normal insulin-glucose ratio in hyperthyroid children, suggesting the existence of peripheral insulin resistance. 2) In the pubertal age group, as indicated by the decrease of I.I., insulin insufficiency may also be responsible for glucose intolerance in hyperthyroidism. 3) Adequate suppression of glucagon to oral glucose load was observed in the subjects with hyperthyroidism and the controls, suggesting that there is no difference in pancreatic A-cell sensitivity to glucose between hyperthyroidism and controls. 4) Lower responses of insulin and glucagon to arginine in the subjects with hyperthyroidism compared with those in the controls were observed, suggesting that the islets of Langerhans are insensitive to arginine in hyperthyroidism. 5) Adequate growth hormone response to insulin-induced hypoglycemia was observed in the subjects with hyperthyroidism, suggesting that growth hormone is secreted normally.

結 言

甲状腺ホルモンは成長・糖代謝・さらに循環器系・神経系・生殖系等に、多岐にわたって作用を及ぼすことが知られており、甲状腺機能亢進症では成長促進¹⁾、糖代謝異常^{2) 3)}等が出現する。動物実験では下垂体中の成長ホルモン濃度が甲状腺ホルモンの影響されることが報告されてきた⁴⁻⁷⁾。しかし、甲状腺機能亢進症における成長ホルモン分泌能は、低下⁸⁻¹¹⁾、あるいは変化せず^{12) 13)}と報され、その成績は一致をみない。また、甲状腺機能亢進症に耐糖能異常が高頻度に合併することが知られているが、その異常の機序に関しては不明の点が多い。その際、血中インスリン分泌は過剰反応^{3) 14)}、遅延反応¹⁵⁾、あるいは逆に分泌低下¹⁶⁾が報告され一致をみない。最近、この耐糖能異常

にグルカゴンの関与が報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。さらに、これらの報告はすべて成人を対象としており、小児について検討した報告はきわめて少ない。そこで、我々は小児の甲状腺機能亢進症において、インスリン負荷試験 (ITT), アルギン負荷試験 (ATT), 経口ブドウ糖負荷試験 (O-GTT) を行ない、成長ホルモン (HGH), インスリン (IRI), グルカゴン (IRG) の分泌能について検討した。

対象と方法

1) 対象：対象は昭和48年より58年5月まで北大附属病院、市立江別病院、苫小牧王子病院小児科に入院した未治療の甲状腺機能亢進症61例 (男4女57) である。年令分布は4歳~16歳であった。甲状腺機能亢進症の診断は臨床症状、血漿 T_3 , T_4 値, I^{123} または I^{131} 甲状腺摂取率, T_3 抑制試験, TRH 負荷試験により行った。全例、甲状腺機能亢進症以外の合併症を認めなかった。ITT, ATT, O-GTT は甲状腺機能亢進症未治療時に行なった。

正常対照は上記施設小児科を受診した小児130例から得た。年令分布は4歳~16歳であった。全例甲状腺機能正常、肥満度25%以下、身長は年令相当の標準身長の ± 2.0 S.D. 以内であった。また、主な疾患は結節性甲状腺腫、コントロールされている特発性下垂体性尿崩症、特発性思春期早発症 (年令は身長年令で評価)、性分化異常 (ターナー症候群やステロイド産生異常は除く)、また学校検尿で尿糖陽性の精査で来院したが、家系に糖尿病なく、かつ経過観察により全く異常を認めなかった小児等が含まれる。

2) 方法：検査は前日就寝時より絶食し、早期に行った。

A) インスリン負荷試験 (ITT)：速効性インスリン0.1 U/kgを静注し、前、30、60、90、120分に採血し、血糖、HGH、IRG、を測定した。血糖は基礎値、最低値、最低値の基礎値からの減少量 ($-\Delta BG$) を求めた。HGH、IRGは基礎値、頂値及びHGHの頂値の基礎値からの増加量 (ΔGH) を求め検討した。

B) アルギニン負荷試験 (ATT)：l-arginine monochloride を0.5 g/kgを30分で点滴静注し、前、30、60、90、120分に採血し、血糖、HGH、IRI、IRGを測定した。各々基礎値と頂値を求めた。ま血糖、HGH、IRI の頂値の基礎値からの増加分 (ΔBG , ΔGH , ΔIRI) も求めた。

C) 経口ブドウ糖負荷試験 (O-GTT)：ブドウ糖1.75 g/kgを経口投与し、前、15、30、60、90、120、180分に採血し、血糖、IRI、IRGを測定した。負荷前、負荷後30、60、90、120、180分の血糖とIRIの絶対値の総和 ΣBG , ΣIRI を求めた。またインスリン分泌動態は以下の指標を求め検討した¹⁹⁾。

i) IRI / FBG ：空腹時IRI：血糖比

ii) $\Delta IRI / \Delta BG$ (insulin-glucose ratio)：負荷後15分、30分におけるIRIと血糖の基礎値からの反応増加分の比。

iii) $\Sigma IRI / \Sigma BG$ (insulinogenic index (I.I.))：IRI、血糖の反応増加分の面積比を負荷前から60、120、180分の各々について計算した。

グルカゴンの分泌動態は基礎値、最低値を求めたほか、前値からの15、30、60、90、120、180分でのIRGの減少分 (ΔIRG) と血糖の増加分 (ΔBG) の総和 $-\Sigma \Delta IRG$, $\Sigma \Delta BG$ の比 $-\Sigma \Delta IRG / \Sigma \Delta BG$ を求めた。

血液1 mlに対しEDTA 1 mg, トウジロール500単位が含まれるようにプラスチックチューブに血液を採取し、直ちに氷中に冷却した。4℃にて遠沈分離し、得た血漿を測定まで -20°C にて保存し

た。血糖はHoffman法を用いたオートアナライザーで測定した。HGHはダイナボット社製キット, IRI, IRGは第Iラジオアイソトープ研究所製キットによるRadioimmunoassayにて測定した。

インスリン分泌は年齢により相違するため, 青春前期(9歳以上12歳未満), 青春期(12歳以上16歳未満)の2群に分けて検討した。

有意差検定にはstudent's t testを用い, 結果はすべてMean $\pm$ S.E. で表した。

結 果

A) インスリン負荷試験(表1, 表3, 図4)

(1)血糖: 血糖の基礎値と最低値は甲状腺機能亢進症では各々80.9 $\pm$ 2.0, 49.4 $\pm$ 1.9mg/dlであり, 対照では79.2 $\pm$ 1.4, 47.0 $\pm$ 1.7mg/dlであり, 有意差を認めなかった。(表I)

(2)HGH: 基礎値は甲状腺機能亢進症では3.9 $\pm$ 0.4ng/mlと対照2.0 $\pm$ 0.4ng/mlに比し, 有意に高値を示した。(P<0.01) 頂値は甲状腺機能亢進症, 対照で各々13.0 $\pm$ 1.1, 15.6 $\pm$ 1.8ng/mlを示し, 有意差を認めなかった。(表1)

(3)IRG: インスリン低血糖時の血漿IRGの反応は対照と有意差を認めなかった。(表3及び図4)

Table 1. Plasma glucose and growth hormone responses to insulin-induced hypoglycemia.

ITT	fasting Glucose (mg/dl)	min. Glucose	- Δ Glucose	fasting GH (mg/ml)	max. GH	Δ GH
Hyperthyroid(n=42)	80.9 $\pm$ 2.0	49.4 $\pm$ 1.9	31.4 $\pm$ 1.6	3.9 $\pm$ 0.4	13.0 $\pm$ 1.1	9.1 $\pm$ 0.9
Control (n=32)	79.2 $\pm$ 1.4	47.0 $\pm$ 1.7	32.3 $\pm$ 1.7	2.0 $\pm$ 0.4	15.6 $\pm$ 1.8	10.5 $\pm$ 1.9
P	N.S.	N.S.	N.S.	<0.01	N.S.	N.S.

Table 2. Plasma glucose and growth hormone responses to arginine stimulation.

ATT	fasting Glucose (mg/dl)	max. Glucose	Δ Glucose	fasting GH (mg/ml)	max. GH	Δ GH
Hyperthyroid(n=44)	80.2 $\pm$ 1.9	83.3 $\pm$ 2.3	3.1 $\pm$ 1.3	3.9 $\pm$ 0.3	9.7 $\pm$ 0.7	5.9 $\pm$ 0.8
Control (n=30)	78.5 $\pm$ 1.4	95.9 $\pm$ 3.3	17.2 $\pm$ 2.6	2.6 $\pm$ 0.5	14.1 $\pm$ 1.2	11.5 $\pm$ 1.4
P	N.S.	<0.01	<0.001	<0.05	<0.01	<0.01

Table 3. Plasma glucagon responses to insulin-induced hypoglycemia (ITT), arginine stimulation (ATT) and oral glucose load (O-GTT)

	fasting glucagon (pg/ml)	ITT max glucagon	ATT max glucagon	O-GTT min glucagon	$-\Sigma\Delta$ IRG	$-\Sigma\Delta$ IRG/ $\Sigma\Delta$ BG
Hyperthyroid(n=10)	74.1 $\pm$ 4.3	197.0 $\pm$ 7.2	158.7 $\pm$ 12.9	36.4 $\pm$ 4.7	139 $\pm$ 8.9	-0.48 $\pm$ 0.10
Control (n=9)	78.8 $\pm$ 1.5	195.8 $\pm$ 19.7	289.0 $\pm$ 35.3	54.3 $\pm$ 5.6	112 $\pm$ 12.4	-0.70 $\pm$ 0.90
P	N.S.	N.S.	<0.01	<0.05	N.S.	N.S.

B) アルギニン負荷試験 (表 2, 表 3, 図 1 A, 図 2, 図 4)

(1)血糖: アルギニン刺激による血糖上昇を認めず, 血糖頂値は甲状腺機能亢進症では $83.3 \pm 2.3 \text{ mg/dl}$ を示し, 対照 $95.9 \pm 3.3 \text{ mg/dl}$ に比し有意に低かった。 ($P < 0.01$) (表 2 及び図 1 A)

(2)HGH: ITT 時と同様に甲状腺機能亢進症での基礎値は有意に高値を示した。 ($P < 0.05$) 頂値は ITT 時と異り, 甲状腺機能亢進症では $9.7 \pm 0.7 \text{ ng/ml}$ を示し, 対照 $14.1 \pm 1.2 \text{ ng/ml}$ に比し有意に低かった。 ($P < 0.01$) (表 2)

Fig. 1. Panel A shows plasma glucose responses during arginine tolerance test in 39 hyperthyroid patients (●—●) and 39 control subjects (■---■). Panel B shows plasma glucose responses during an oral glucose tolerance test in 49 hyperthyroid patients (●—●) and 78 control subjects (■---■). Values are mean $\pm$ SEM. (** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

(3)IRI: アルギニン投与により甲状腺機能亢進症, 対照ともに IRI は上昇し 30 分で頂値に達した。思春前期群においては IRI の頂値は甲状腺機能亢進症では $24.0 \pm 7.8 \mu\text{U/ml}$ を示し, 対照 $78.0 \pm 13.1 \mu\text{U/ml}$ に比し有意に低かった。 ($P < 0.05$) 思春期群においては甲状腺機能亢進症では $48.4 \pm 10.5 \mu\text{U/ml}$ を示し, 対照 $71.3 \pm 8.9 \mu\text{U/ml}$ に比し低値であったが, 有意差はなかった。しかし Δ IRI は甲状腺機能亢進症では $26.0 \pm 9.1 \mu\text{U/ml}$ を示し, 対照 $60.9 \pm 8.6 \mu\text{U/ml}$ に比し有意に低かった。 ($P < 0.05$) (図 2)

(4)IRG: IRG はアルギン投与 30 分後, 甲状腺機能亢進症では $159 \pm 13 \text{ pg/ml}$ であり, 対照における $289 \pm 35 \text{ pg/ml}$ に比し有意に低値であった。 ($P < 0.01$) (表 3, 図 4)

C) 経口ブドウ糖負荷試験 (表 3, 表 4, 図 1 B, 図 3, 図 4)

(1)血糖: 対照, 甲状腺機能亢進症ともにブドウ糖負荷後 30 分後, 頂値に到し, 以後下降した。甲状腺機能亢進症では頂値 $157.3 \pm 4.3 \text{ mg/dl}$ と有意に高く, かつ血糖下降が遅延した。 ($P < 0.01$) 120 分まで有意に高値であった。 Σ BG も対照 $585.5 \pm 6.5 \text{ mg/dl}$ に比し, 甲状腺機能亢進症では $707.1 \pm 13.5 \text{ mg/dl}$ と著明な高値であった。 ($P < 0.001$) 厚生省研究班の診断基準²⁰に従ってこれらの血糖曲線を判定すると, 49 例中, 3 例が糖尿病型, 12 例が境界型を示し, 30% に耐糖能異常を認めた。1 時間値 160 mg/dl 以上, 2 時間値 100 mg/dl 以下のいわゆる oxyhyperglycemia 型は 2 例であった。空腹時血糖は全例 100 mg/dl 以下であった。また, 全例加療後, 耐糖能は改善し, 糖尿病に移行した例は認めなかった。(図 1 B)

Fig. 2. Plasma insulin responses during arginine tolerance test in hyperthyroid patients (●—●) and control subjects (■—■). Values are mean $\pm$ SEM (* P <0.05)

Fig. 3. Plasma insulin responses during oral glucose tolerance test in hyperthyroid patients (●—●) and control subjects (■—■). Values are mean $\pm$ SEM. (* P <0.05, ** P <0.01)

(2)IRI：対照ではブドウ糖投与30分後に頂値を認め、その後下降した。甲状腺機能亢進症では思春前期、思春期群共に過大反応を示した。思春前期群においては、甲状腺機能亢進症では30分値、60分値は各々 109.3 ± 17.2 , $95.4 \pm 12.9 \mu\text{U}/\text{ml}$ であり、対照では各々 70.1 ± 9.4 , $57.0 \pm 6.5 \mu\text{U}/\text{ml}$ であった。また、思春期群において、甲状腺機能亢進症では 134.1 ± 10.7 , $140.1 \pm 15.7 \mu\text{U}/\text{ml}$ 、対照では 85.6 ± 7.7 , $72.4 \pm 8.4 \mu\text{U}/\text{ml}$ であった。両群とも甲状腺機能亢進症が30分値、60分値ともに有意に高値であった。(思春前期群各々 $P < 0.05$, 0.05 , 思春期群各々 $P < 0.05$, 0.01) Σ IRIは甲状腺機能亢進症及び対照では各々思春前期で 444.0 ± 62.7 , $261.5 \pm 30.2 \mu\text{U}/\text{ml}$, 思春期で 469.6 ± 33.7 , $351.7 \pm 28.7 \mu\text{U}/\text{ml}$ を示し、甲状腺機能亢進症で有意に高値であった。(共に $P < 0.05$) (図3, 表4)

Fig. 4. Plasma glucagon responses during insulin tolerance test, arginine tolerance test and oral glucose tolerance test in hyperthyroid patients (●—●) and control subjects (■--■). Values are mean $\pm$ SEM. (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$)

Table 4. Insulin secretory response to oral glucose load

	FBG (mg/dl)	Σ IRI (μ U/ml)	IRI/FBG	Δ IRI/ Δ BG		Insulinogenic Index		
				15'	30'	60'	120'	180'
Prepubertal Group								
Hyperthyroid (n=16)	707.1 $\pm$ 13.5	444.0 $\pm$ 62.7	0.17 $\pm$ 0.11	1.20 $\pm$ 0.88	1.23 $\pm$ 0.64	1.27 $\pm$ 0.16	1.45 $\pm$ 0.19	1.63 $\pm$ 0.19
Control (n=26)	585.5 $\pm$ 6.5	261.5 $\pm$ 30.2	0.15 $\pm$ 0.09	1.69 $\pm$ 1.15	1.76 $\pm$ 1.26	1.78 $\pm$ 0.21	2.04 $\pm$ 0.25	2.06 $\pm$ 0.26
P	<0.001	<0.05	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Pubertal Group								
Hyperthyroid (n=33)	707.1 $\pm$ 13.5	469.6 $\pm$ 33.7	0.22 $\pm$ 0.02	1.51 $\pm$ 0.23	1.43 $\pm$ 0.18	1.51 $\pm$ 0.18	1.69 $\pm$ 0.19	1.81 $\pm$ 0.19
Control (n=35)	585.5 $\pm$ 6.5	351.7 $\pm$ 28.7	0.21 $\pm$ 0.03	2.06 $\pm$ 0.29	1.92 $\pm$ 0.18	2.01 $\pm$ 0.18	2.35 $\pm$ 0.23	2.88 $\pm$ 0.35
P	<0.001	<0.05	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	<0.05	<0.02

(2) IRI の分泌動態 (表 4)

- IRI / FBG : 対照と有意差を認めなかった。
 - Δ IRI / Δ BG : 血糖頂値を認めた30分での Δ IRI / Δ BGは低値傾向を示すものの、対照と有意差を認めなかった。30分値と同様に初期分泌の指標となり得る15分値もまた有意差を認めなかった。
 - Σ IRI / Σ BG : insulinogenic indexは60分、120分、180分共に甲状腺機能亢進症で低値の傾向を認めた。又年齢による違いを認め、思春前期群では対照と有意差を認めなかったが、思春期群では120分と180分値が有意に低値であった。(各々 $P < 0.05$, $P < 0.02$)
- (3) IRG : 甲状腺機能亢進症、対照とも基礎値に有意差なく、ブドウ糖負荷後、ともに分泌抑制を認めた。最低値は甲状腺機能亢進症は 36.4 ± 4.7 pg/mlと対照 54.3 ± 5.6 pg/mlに比し有意に低かった。 $(P < 0.05)$ しかしIRGと血糖の反応量の絶対値の比 $-\Sigma \Delta$ IRG / $\Sigma \Delta$ BGは有意差を認めなかった。(表 3)

考 案

小児甲状腺機能亢進症61例に, ITT, ATT, O-GTTを行い, 成長ホルモン, インスリン, グルカゴン分泌能を検討した。

ITTで十分な成長ホルモン分泌能を認めたため, 成長ホルモン分泌能は維持していると考えられた。

O-GTTでは成人甲状腺機能亢進症と同じく耐糖能異常を認めた。またインスリンは過大反応を示した。しかしインスリン分泌能を検討したところ, 30分 Δ IRI/ Δ BGは正常であり, 60分Insulinogenic indexも正常であった。しかし, 120分, 180分Insulinogenic indexは年齢により異なり, 思春前期群は正常であったが, 思春期群は有意に低値を示した。またグルカゴンの基礎値は正常であり, グルコースにより強い分泌抑制を認めた。

ATTでは成長ホルモン・インスリン・グルカゴンはいずれも反応不良であった。

(1)成長ホルモン

小児甲状腺機能亢進症42例にITTを行った結果, GH頂値は対照と有意差を認めなかった。しかしATT(44例)では対照に比してGH頂値は有意に低かった。成人甲状腺機能亢進症ではこれらの負荷テストにおける成長ホルモン分泌能は, 低下^{8)~11)}あるいは変化しない¹²⁾と報告され, その成績は一致をみない。小児甲状腺機能亢進症では, Katz¹³⁾がITTにおける成長ホルモン分泌能は変わらないと報告しており, 我々の結果と一致している。また動物実験ではラットの下垂体培養細胞系において甲状腺ホルモン投与により成長ホルモン分泌が刺激されると報告されている⁵⁾。しかし euthyroidラットにT₃投与時, 下垂体中の成長ホルモン含量は変化しないと報告され⁴⁾, また甲状腺機能亢進状態を作成した幼弱ラットにT₃投与時も下垂体中の成長ホルモン増加はみられないと報告されている⁷⁾。

GHの基礎値は我々の成績では, ITT, ATTともに有意に高値であった。これに関し, 成長ホルモンのmetabolic clearance rateや半減期は変らない⁹⁾²⁰⁾と報告されており, 我々の成績において基礎値高値を示した機序は今後の検討が必要である。さらに成人甲状腺機能亢進症において somatomedin 高値²⁰⁾が報告されており, やはり今後の検討が必要である。

また交感神経系の成長ホルモン分泌に対する影響が, 知られている。後で詳しく述べるが, β -作用優位と考えられている甲状腺機能亢進症で β 遮断剤使用時の成長ホルモン分泌能が検討されているが²³⁾²⁴⁾, その成績は必ずしも一致しない。

(2)インスリン・グルカゴン分泌能について

O-GTTにおいて血糖曲線は成人甲状腺機能亢進症と同じく, 負荷後30分で著しい高値を示し, 血糖下降も遅延した(図1)。耐糖能異常の頻度は30%と成人例の報告(Kreinesら²⁾57%, Doar³⁾ら44%, 越智²⁵⁾ら66%)に比べると低かった。O-GTTでの血糖曲線の異常は, グルコースの肝でのとり込み, 末梢組織での利用の異常, これらに深く関与するインスリンやグルカゴンの分泌の異常等によって起る。インスリンのブドウ糖負荷後の各時間における絶対値を対照と比較すると, 30分と60分で著しい高値を示し, また Σ IRIは著明に増加していた(図3)。これらの成績は成人におけるDoar³⁾, Andersen¹⁴⁾らの報告と一致した。しかし, インスリン分泌動態を検討すると, 30分での Δ IRI/ Δ BGは低値傾向を示すものの, 対照と有意差を認めず, またI.I.も60分値は対照と有意差を認めなかった(表4)。即ち, 初期のインスリン分泌能を反映し耐糖能異常を発見する最も敏感な指標とされる30分の Δ IRI/ Δ BGは正常であり, 単位グルコース刺激に対するインスリ

ンの反応を示すI.I.も60分値は正常であった。これらは少くとも60分までは、血糖上昇に呼応してインスリンが充分に分泌されたことを示唆している。しかし、このインスリンの充分な分泌にもかかわらず、血糖下降は遅れ、120分まで血糖は有意に高値であった。これらからインスリン抵抗性が推定された。また既に報告¹⁹⁾したように小児のインスリン分泌能は年齢により異なるため、思春前期群と思春期群に分けて検討した。思春期群では120分、180分のI.I.は有意に低く、インスリン頂値も血糖頂値に遅れて出現した。思春前期群ではこれらは正常であった。思春期群ではO-GTTにおいて初期にはある程度血糖上昇にみあうインスリン分泌を認めるが、その後、インスリン分泌が相対的に不足することが推定された。膵のインスリン分泌は血糖・交感神経系・膵島ホルモンの相互作用等により調節されている。グルコースは生理的に最も強力なインスリン分泌刺激物質である。また、交感神経 β 受容体刺激剤でインスリン分泌が刺激され、遮断剤により抑制されること^{26) 27)}が報告され、これらからインスリン分泌は β 作用により促進し、 α 作用により抑制されると考えられている²⁸⁾。一方、甲状腺機能亢進症ではその臨床症状から交感神経系の異常が推定され、 β 受容体遮断剤はその臨床症状の改善に有効である。甲状腺機能亢進状態のヒトや動物の培養細胞系において β 受容体の反応性亢進^{29) 30)}が報告されており、また甲状腺機能亢進ラットでは β 受容体刺激剤によるインスリン分泌の亢進、遮断剤によるインスリン分泌の抑制が報告されている³¹⁾。これらの報告から甲状腺機能亢進症では β 作用優位の状態にあると考えられており、このことがグルコース刺激にインスリンが過大反応を示した一因であると推定された。

グルカゴンはグルコース負荷により強く分泌が抑制された(図4)。グルカゴン分泌抑制は高血糖、インスリンによるnegative feed backあるいはその両者等によって起る^{32) 33)}と報告されている。表3に示したように、 ΣBG は著明な高値を示したが、 $-\Sigma \Delta IRG / \Sigma \Delta BG$ は対照と有意差を認めなかったため、血糖上昇に相当するグルカゴン分泌抑制があったと考えられた。一方 ΣIRI も著しい高値を示し、インスリン過分泌もグルカゴン分泌抑制に何らかの役割を果たしたと考えられた。最近、Bonner-Weir³⁴⁾らはラットの膵ラ氏島の微少循環に関する研究からインスリンがグルカゴンの分泌及び抑制の役割を担っていると述べており、グルカゴンの分泌抑制はインスリン過分泌の二次的現象かもしれない。一方 β 受容体刺激剤によりインスリン同様グルカゴンも分泌刺激されることが報告^{27) 35)}されている。しかし我々の実験において β 作用優位と考えられる甲状腺機能亢進症でなぜグルカゴンはインスリンと異り、逆に分泌抑制されたか不明であり、今後検討されねばならない。甲状腺機能亢進症における耐糖能異常の原因としてインスリン分泌の異常の他、グルカゴンの基礎値高値、O-GTT時の分泌障害^{17) 18)}が報告され、グルカゴンの関与が考えられている。しかし我々の成績では、グルカゴンの基礎値は正常であり、ブドウ糖に対する抑制障害も認めなかった。このことより小児甲状腺機能亢進症にみられる耐糖能異常にグルカゴンの関与する可能性は少ないと推定される。

アルギニン刺激に対してはインスリンもグルカゴンも低反応であった。これらは成人における報告^{11) 36) 37)}と一致した。血糖上昇も成人例^{36) 37)}と同じく認めなかった。ATT時のインスリン分泌が血糖依存性か否^{38) 39)}かについてその成績は一致していない。しかしインスリン・グルカゴン・成長ホルモンはいづれも反応不良であり、甲状腺機能亢進症ではアルギニン刺激に対し相対的に感受性が低下していることが示唆された。

インスリン低血糖に対するグルカゴンの反応は一部のインスリン依存性糖尿病では低反応^{40) 41)}が報告されているが、我々の小児の甲状腺機能亢進症においては正常であり、従来の成人例の報告³⁷⁾

と一致している。糖尿病ではインスリン不足, グルカゴン高値が認められているが, 我々が示したように, 甲状腺機能亢進症ではグルカゴンの異常は認められず, その耐糖能異常の病態は糖尿病と異ると推定された。

結 語

小児甲状腺機能亢進症にITT, ATT, O-GTTを行い成長ホルモン, インスリンおよびグルカゴン分泌能を検討した。

- 1) ITTで十分な成長ホルモン分泌を認め, 成長ホルモン分泌能は維持されていると判断された。
- 2) O-GTTで30%の耐糖能異常を認めた。インスリンは高反応を示したが, 分泌動態を検討すると初期インスリン分泌能は保たれていた。またグルカゴンの基礎値は正常であり, 強い分泌抑制を認めた。小児甲状腺機能亢進症の耐糖能異常は主としてインスリン抵抗性に起因すると推定された。またグルカゴンの関与する可能性は少なく, 成人のそれとは, 異なるものと考えられた。
- 3) ATTではインスリン, グルカゴン, 成長ホルモンともに低反応であった。アルギニンに対する相対的感受性の低下が推定された。

本論文の要旨は第49回日本内分泌学会総会(昭和51年6月於東京)および第57回日本内分泌学会秋季学術大会(昭和59年11月於神戸)にて報告した。本研究は文部省科学研究費補助金(一般研究(B))の助成により行った。松本脩三教授の御校閲を深謝致します。

文 献

- 1) Schlesinger, S., MacGillivray, M. and Munschaer, R.W.: Acceleration of growth and bone maturation in childhood thyrotoxicosis. *J. Pediatr.*, 83: 233—236, 1973.
- 2) Kreines, K., Jett, M. and Knowles, H.C.: Observations in hyperthyroidism of abnormal glucose tolerance and other traits related to diabetes mellitus. *Diabetes*, 14: 740—743, 1965.
- 3) Doar, J.W., Stamp, T.C.B., Wynn, V., Path, F.G. and Audhya, T.K.: Effects of oral and intravenous glucose loading in thyrotoxicosis: Studies of plasma glucose, free fatty acid, plasma insulin and blood pyruvate levels. *Diabetes*, 18: 633—639, 1969.
- 4) Coulombe, P., Schwartz, H.L. and Oppenheimer, J.H.: Relationship between the accumulation of growth hormone and nuclear occupancy by triiodo-thyronine in the rat. *J. Clin. Invest.*, 62: 1020—1028, 1978.
- 5) Samuels, H.H., Stanley, F. and Shapiro, L.E.: Dose dependent depletion of nuclear receptors by 1-triiodothyronine: Evidence for a role in induction of growth hormone synthesis in cultured GH₁ cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 73: 3877—3881, 1976.
- 6) Pascual-Leone, A.M., Garcia, M.G., Hervás, F. and Morreale, G de Escobar: Decreased pituitary growth hormone contents in rats treated neonatally with high dose of L-thyroxine. *Horm. Metab. Res.*, 8: 215—217, 1976.
- 7) Coulombe, P., Ruel, J. and Dussalt, J.H.: Effects of neonatal hypo- and hyperthyroidism on pituitary growth hormone content in the rat. *Endocrinology*, 107: 2027—2033, 1980.
- 8) Burgess, J.A., Smith, B.R. and Merimee, J.J.: Growth hormone in thyrotoxicosis: Effect of insulin-induced hypoglycemia. *J. Clin. Endocrinol.*, 26: 1257—1260, 1966.
- 9) Finkelstein, J., Boyar, B.M. and Hellman, L.: Growth hormone secretion in hyper-

- thyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38: 634–637, 1974. 10) Giustina, G., Reschini, E. and Valentini, F.: Growth hormone and cortisol responses to insulin-induced hypoglycemia in thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocr.*, 32: 571–574, 1971.
- 11) Cavagnini, F., Peracchi, M., Raggi, U., Bana, R., Pontirdi, A.E., Malinverni, A. and Pinto, M.: Impairment of growth hormone and insulin secretion in hyperthyroidism. *Europ. J. Clin. Invest.*, 4: 71–77, 1974. 12) Rosenfield, P.S., Wool, M.S. and Donforth, E.: Growth hormone response to insulin-induced hypoglycemia in thyrotoxicosis. *Clin. Endocr.*, 29: 777–780, 1969. 13) Katz, H.P., Youlton, R., Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M.: Growth and growth hormone III. growth hormone release in children with primary hypothyroidism and hyperthyroidism. *J. Clin. Endocr.*, 29: 346–351, 1969.
- 14) Andersen, O.O., Friis, Th. and Otlesen, B.: Glucose tolerance and insulin secretion in hyperthyroidism. *Acta Endocrinol.*, 84: 576–587, 1977. 15) 池田正毅：内分泌疾患における血漿インスリン・第2編甲状腺機能亢進症における血漿インスリン。日内分泌誌, 47: 291–297, 1971.
- 16) Andreani, D., Menzinger, G., Fallucca, F., Aliberti, G. and Tamburrano, G.: Insulin levels in thyrotoxicosis and glucagon. *Diabetologia*, 6: 1–7, 1970. 17) Kabadi, O.M. and Eisenstein, A.B.: Glucose intolerance in hyperthyroidism: Role of glucagon. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50: 392–396, 1980. 18) 池田 匡, 浜崎尚又, 徳盛 豊, 武田 倬, 富永将人, 直柴裕人：甲状腺機能亢進症におけるインスリン およびグルカゴンの反応。糖尿病, 24: 901–906, 1981.
- 19) 松浦信夫, 藤田仁子, 阿部和男, 福島直樹, 藤枝憲二, 加藤敬子, 野原八千代, 三上裕平：小児における経口ブドウ糖負荷試験。日児誌, 88: 2859–2866, 1984. 20) 日比逸郎, 一色 玄, 江木晋三, 北川照男, 高田五郎, 田苗綾子, 武田 倬, 土屋 裕, 千代木正, 松浦信夫, 丸山 博, 三木英司, 三村悟郎, 渡辺紀明, 眞野敏明：小児糖尿病の診断と経口ブドウ糖負荷試験の標準化。日児誌, 83: 1499–1502, 1979.
- 21) Owens, O., Srivastara, M.C., Tompkins, C.V., Nabarro, J.D.N. and Sönksen, P.H.: Studies on the metabolic clearance rate apparent distribution space and plasma half-disappearance time of unlabelled human growth hormone in normal subject and patients with liver disease, renal disease, thyroid disease and diabetes mellitus. *Europ. J. Clin. Invest.*, 3: 284–294, 1973. 22) Marek, J. and Schüllerova, M.: Effect of thyroid function on serum somatomedin activity. *Acta Endocrinol.*, 96: 491–497, 1981.
- 23) Strauch, S., Modigliani, E. and Bricaire, H.: Growth hormone response to arginine in normal and hyperthyroid females under propranolol. *J. Clin. Endocr.*, 29: 606–608, 1969. 24) Yeung, R.T.: Effect of propranolol on plasma growth hormone response in insulin-induced hypoglycemia in thyrotoxic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37: 968–971, 1973.
- 25) 越智幸男, 吉村 学, 八谷 孝, 塩見勝彦：甲状腺機能亢進症における糖代謝異常：日本臨床, 29: 1332–1339, 1971. 26) Loubatieres, A., Mariani, M.M., Sorel, G. and Savi, L.: The action of β -adrenergic blocking and stimulating agents on insulin secretion characterization of the type of the β receptor. *Diabetologia*, 7: 127–132, 1971.
- 27) Kaneto, A., Miki, E. and Kosaka, K.: Effect of β_1 and β_2 adrenoreceptor stimulants infused intrapancreatically on glucagon and insulin secretion. *Endocrinology*, 97: 1166–1173, 1975. 28) Gerich, J.E. and Lorenzi, M.: The role of the autonomic

- nervous system and somatostatin in the control of insulin and glucagon secretion, 265—2880 Ed, by Ganong U.F. and Martini L., Frontiers Neuroendocrinology 5, Raven Press, New York, 1978.
- 29) Bilezikian, J.P., Loeb, J.H. and Gammon, D.E.: The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on the β -adrenergic responsiveness of the turkey erythrocyte. *J. Clin. Invest.*, 63: 184—192, 1979.
- 30) Arner, P., Wennlund, A. and Östman, J.: Regulation of lipolysis by human adipose tissue in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48: 415—419, 1979.
- 31) Okajima, F. and Ui, M.: Adrenergic modulation of insulin secretion in vivo dependent on thyroid state. *Am. J. Physiol.*, 234: E 106—111, 1978.
- 32) Ohneda, A., Aguilar-Parada, E., Eisentraut, A.M. and Unger, R.H.: control of pancreatic glucagon secretion by glucose. *Diabetes*, 18: 1—10, 1969.
- 33) Asplin, C.M., Paquette, T.L. and Palmer, J.P.: In vivo inhibition of glucagon secretion by paracrine beta cell activity in man. *J. Clin. Invest.*, 68: 314—318, 1981.
- 34) Bonner-Weir, S. and Orci, L.: New perspective on the microvasculature of the islets of Langerhans in the rat. *Diabetes*, 31: 883—889, 1982.
- 35) Gerich, J.E., Langlois, M., Noacco, C., Schneider, V. and Forsham, P.H.: Adrenergic modulation of pancreatic glucagon secretion in man. *J. Clin. Invest.*, 53: 1441—1446, 1974.
- 36) Seino, Y., Goto, Y., Taminato, T., Ikeda, M. and Imura, H.: Plasma insulin and glucagon responses to arginine in patients with thyroid dysfunction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38: 1136—1140, 1974.
- 37) Shima, K., Sawazaki, N., Tanaka, R., Morishita, S., Tarui, S. and Nishikawa, M.: The pancreatic α - and β cells responses to L-arginine and insulin-induced hypoglycemia in hyperthyroidism. *Acta Endocrinol.*, 83: 114—122, 1976.
- 38) Efendic, S., Cerasi, E. and Luft, R.: Role of glucose in arginine-induced insulin release in man. *Metabolism*, 20: 568—579, 1971.
- 39) Rabinowitz, D., Spitz, I., Gonen, B. and Paran, E.: Effects of single and multiple pulse of arginine on insulin release in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36: 901—905, 1973.
- 40) Gerich, J.E., Langlois, M., Noacco, C., Karam, J.H. and Forsham, P.H.: Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: Evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science*, 182: 171—173, 1973.
- 41) Bolli, G., Feo de P., Compagnucci, P., Cartechini, M.G., Angelatti, G., Santeusano, F., Brunetti, P. and Gerich, J.E.: Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes*, 32: 134—141, 1983. (受付日: 59. 10. 17)