バセドウ病における耐糖能異常の発生機序について

昭和大学藤が丘病院内科・内分泌代謝科

近 藤 弓 子, 鈴 木 晟 時, 五 味 由加利, 真 弓 克 彦
坂 卷 隆 男, 井 上 健, 飯 野 史 郎

The Mechanism of Glucose Intolerance in Patients with Graves' Disease

Yumiko KONDO, Seiji SUZUKI, Yukari GOMI, Katsuhiko MAYUMI,
Takao SAKAMAKI, Takeshi INOUE and Shiro IINO

Division of Endocrinology and Metabolism Department of Internal Medicine,
Showa University Fujigaoka Hospital

To investigate the mechanism of glucose intolerance in patients with Graves' disease, a 2-hour oral glucose tolerance test and euglycemic glucose clamp study using Biostator were performed in patients with Graves' disease and control subjects. 80 per cent of the patients showed impaired glucose tolerance. Insulinogenic index in the patients with borderline or diabetic glucose response was lower than that in subjects with normal glucose response. Insulinogenic index was inversely correlated with Σ PG during the test. Despite normal basal plasma glucose concentrations, basal plasma insulin levels in the patients with Graves' disease were higher than in the controls. Using the euglycemic glucose clamp technique, the glucose utilization rate (M value), the metabolic clearance rate of glucose (MCR_G) and the insulin sensitivity index ($M/I \times 100$) in the patients with Graves' disease were lower than in the controls. After treatment with antithyroid drug in 3 patients, glucose tolerance completely normalized, and there was a significant increase in the M value and the MCR_G and a significant decrease in the metabolic clearance rate of insulin (MCR_I) compared to the values before treatment. In the patients with Graves' disease, basal serum glucagon levels were higher than in the controls, and glucagon suppression during insulin infusion was found to be decreased. From these data, it is concluded that the decrease in glucose tolerance in patients with Graves' disease can be explained by 1) the impairment of early insulin release response to rapid intestinal glucose absorption, 2) increased insulin metabolic clearance and 3) hyperglucagonemia.

Key words: Hyperthyroidism, Graves' disease, Glucose intolerance, Biostator, OGTT

緒 言

バセドウ病においては、高頻度に耐糖能異常が認められるが、その成因としては、insulin metabolic clearance rate の亢進¹⁾、消化管でのブドウ糖吸収速度の亢進²⁾、肝臓での糖代謝回転の亢進^{3,4)}、血中 FFA の上昇⁵⁾、グルカゴン分泌の亢進⁶⁾などが考えられているが、未だ、一定の結論は得られていない。今回、我々は、75gOGTT および Biostator 検査を用いて、バセドウ病患者の耐糖能異常の成因について検討し、興味ある結果を得たので報告する。

Table 1 Data of thyroid function tests in patients with Graves' disease and normal controls

Patients with Graves' disease	Sex	Age (y-o)	FT ₄ (mg/dl)	FT ₃ (pg/ml)	TSH (μ U/ml)	TRAb (%)	diffuse goiter	exophthalmos
Case 1	F	49	6.1	4.0	<1		+	+
2	M	31	5.76	14.7	0.06	15.3	+	+
3	M	47	13.14	22.6	<0.05	54.1	+	-
4*	M	55	6.25	14.1	0.06	36.6	+	+
5	F	34	9.55	25.2	<0.05	75.7	+	-
6	F	22	11.4	>29	<1		+	-
7	F	35	5.5	13.4	<1		+	+
8	F	23	13.25	>26	0.05	63.2	+	-
9	F	57	4.17	15.8	0.12	38.7	+	-
10	F	42	3.7	9.2	<1		+	-
11	M	33	5.92	12.8		79.3	+	+
12	M	60	4.1	7.0	<1		+	-
13	F	46	6.5	24.1	<1		+	+
14	F	55	9.1		<1		+	+
15	F	27	6.6	17.3	<1		+	-
16	F	26	12.5		<1		+	-
17	F	51	6.9		<1		+	+
18	F	59	13.2		<1		+	+
19	F	60	7.5	23.5	<1		+	-
20	F	48	3.48	11.4	0.11	56.8	+	-
21	M	45	8.4	>26	0.07	38.1	+	-
22	F	55	7.44	23	<0.05	30.6	+	+
23	M	29	10.97	21.8	0.09	57.7	+	+
24	F	47	13.2	>26	<0.05	85.4	+	-
25	F	36	8.64	22.8	0.06	22.7	+	-
26*	F	54	>13.7	>26.5	<0.05	58.6	+	+
27*	F	32	5.99	22.1	0.07	67.8	+	+
28	F	57	11.87	13.5	0.12	38.8	+	+
29	M	52	5.7		<1		+	+
30	F	56	3.3		<1		+	+
31	M	41	13.7	23.8	<0.05	71	+	-
32	F	47	4.36	12	0.10	35.3	+	-
Normal controls								
1	M	37	1.37	3.9	0.77			
2	M	34	1.25	4.5	3.24			
3	F	33	1.17	4.8	3.16			
4	F	33	1.08	3.7	0.98			
5	F	48	0.91	3.6	2.10			
6	M	71	1.0	3.4	0.63			

Case 4, 26, 27: Patients who underwent Biostator before and after treatment.

対象および方法

対象は当内科に通院または入院中の未治療バセドウ病患者（以下、バセドウ病群）32例と正常対照者（以下、対照群）6例である（表1）。バセドウ病の診断は、びまん性甲状腺腫、眼球突出等の臨床症状、FT₄、FT₃高値、TSH 低値、TRAb 陽性（Smith らの TRAK Kit 使用）等の組合せによ

り行った。全例に75gブドウ糖負荷試験(OGTT)を行って、血糖とインスリンを測定し、未治療バセドウ病患者の中の耐糖能異常を有する13例(75gOGTTで糖尿病型4例、境界型9例)と対照群に、Biostator(マイルス・三共製)を用いて、euglycemic glucose clamp法によりM値(ブドウ糖利用率), MCR_G (ブドウ糖のmetabolic clearance rate), MCR_I (インスリンのmetabolic clearance rate)および $M/I \times 100$ (インスリン感受性指数)を求め、両群間の差異について検討した。更に、この中のバセドウ病患者の3例(75gOGTTで境界型2例、糖尿病型1例)では、未治療時ばかりではなく、抗甲状腺剤(メチマゾール)で治療後甲状腺機能が正常化し、耐糖能異常が消失した時点でBiostator検査を行い、治療前後で各パラメーターについて比較検討した。Biostatorの装着は、約12時間の絶食後、早朝空腹時に行い、速効型インスリンを $1mU/kg/min$ の速度で注入し、目標クランプレベルを $80mg/dl$ とした。Biostator装着後、120分時をsteady stateとして各パラメーターを算出した。また、同時に、FFA(酵素法)、グルカゴン(二抗体法)を経時的に採血して測定した。結果はすべて平均 $\pm$ S.E.で表現し、統計処理はstudent's t-testを用い、p値が0.05未満を有意とした。なお、図表には、有意差のあるもののみ表示した。

Fig. 1 Plasma glucose and insulin response during 75gOGTT in patients with Graves' disease and normal controls. ●, Normal controls (C)(n=6); Patients with Graves' disease ○, with normal glucose response (N)(n=6); △, with borderline glucose response(B)(n=21); ◎, with diabetic glucose response(D)(n=5)
C vs. D; ****, $P < 0.05$; ***, $P < 0.02$; **, $P < 0.01$; *, $P < 0.001$.
C vs. B; ★★★★★, $P < 0.05$; ★★★★★, $P < 0.02$; ★★, $P < 0.01$; ★, $P < 0.001$.
C vs. N; ※, $P < 0.02$; D vs. B; ◆◆◆◆, $P < 0.05$; ◆◆◆◆, $P < 0.02$; ◆◆, $P < 0.01$; ◆, $P < 0.001$; D vs. N; ◇◇◇◇, $P < 0.05$; ◇◇◇◇, $P < 0.02$; ◇◇, $P < 0.01$; ◇, $P < 0.001$. B vs. N; ☆☆☆☆, $P < 0.05$; ☆☆☆☆, $P < 0.02$; ☆☆, $P < 0.01$; ☆, $P < 0.001$.

成 績

I. バセドウ病患者における75gOGTTの成績

バセドウ病群における75gOGTTの結果は、図1に示す如くで、正常型6例(19%)、境界型21例(66%)および糖尿病型5例(15%)であり、最も多かったのは境界型であった。対照群との比較では、75gOGTTで空腹時血糖値(FPG)に有意差がなかったものの、平均値では対照群89mg/dlに比し、正常型91mg/dl、境界型96mg/dl、糖尿病型104mg/dlと、いずれの群も高値であった。また、30, 60, 90, 120分の血糖値は、バセドウ病群の糖尿病型、境界型で有意の高値を示すのが認められ、正常型では、すべての時点で有意差は認められなかった。インスリン分泌については、対照群との比較では、バセドウ病群の糖尿病型で、空腹時ですでに有意の高値を示し、30分値を除いて、以後すべての時点で有意の高値であった。また、境界型では、すべての時点で有意の高値を示した。正常型では、30分値のみ対照群に比し、有意の高値を示した。次に血糖とインスリン分泌の関係をみると、バセドウ病群における Δ IRI/ Δ Plasma glucose (PG)比(30分値)は、正常型で平均1.13、境界型で0.65、糖尿病型で0.36であり、 Δ IRI/ Δ PG比(15分値)でも例数が少ないが、正常型で平均1.19、境界型で0.56、糖尿病型で0.42であり、いずれも境界型と糖尿病型で有意差はなかったが、正常型よりも低値傾向が認められた。また、 Δ IRI/ Δ PG比(30分値)の平均値は、境界型で有意差はなかったが、対照群よりも高値であった。なお、対照群で、 Δ IRI/ Δ PG(30分値)が平均0.41、 Δ IRI/ Δ PG(15分値)が平均0.55と正常型よりも、低値を示したが、例数も少なく、両群間に有意差はなかった。バセドウ病群における Σ IRI(インスリン値の総和)は、正常型で平均174 μ U/ml、境界型で257 μ U/ml、糖尿病型で361 μ U/mlであり、総インスリン分泌量は境界型と糖尿病型で正常型に比し有意の高値を示すのが認められた(表2)。また、バセドウ病群においては、 Δ IRI/ Δ PG(30分値)と Σ PG(血糖値の総和)の間に有意の逆相関があるのが認められた(図2)。また Σ IRIと Σ PGとの間には有意の正の相関があるのが認められた(図3)。同一のバセドウ病患者において、未治療時と治療後甲状腺機能が正常化した時点における75gOGTTの成績は、図4に示す如くで、治療後、耐糖能異常は消失し、インスリン分泌反応も正常化しているのが認められた。表3に示す如く、15分および30分値の Δ IRI/ Δ PG比も甲状腺機能正常化後、上昇傾向が認められた。

Table 2 Δ IRI/ Δ PG ratio and Σ IRI during 75gOGTT in patients with Graves' disease and normal controls.

75gOGTT	Δ IRI/ Δ PG (15min)	Δ IRI/ Δ PG (30min)	Σ IRI (μ U/ml)
Patients with Graves' disease			
normal glucose tolerance	1.19 $\pm$ 0.58 ^b (3)	1.13 $\pm$ 0.37(6)	174 $\pm$ 26 ^{ab} (6)
borderline glucose tolerance	0.56 $\pm$ 0.11(11)	0.65 $\pm$ 0.09(21)	257 $\pm$ 14 ^{bc} (21)
diabetic glucose tolerance	0.42 $\pm$ 0.07(4)	0.36 $\pm$ 0.07(5)	361 $\pm$ 73 ^d (5)
Normal controls	0.55 $\pm$ 0.06(6)	0.41 $\pm$ 0.14(6)	116 $\pm$ 19(6)

^aP<0.01 vs. borderline glucose tolerance

^bP<0.05 vs. diabetic glucose tolerance

^cP<0.001 vs. normal controls

^dP<0.01 vs. normal controls

Fig. 2 Relationship between $\Delta IRI / \Delta PG$ (30min) and ΣPG during 75gOGTT in patients with Graves' disease.

Fig. 3 Relationship between ΣIRI and ΣPG during 75gOGTT in patients with Graves' disease.

Fig. 4 Plasma glucose and insulin response during 75gOGTT in three patients with Graves' disease before and after treatment with antithyroid drug.

Table 3 FT₄, FT₃, Δ IRI/ Δ PG ratio and Σ IRI during 75gOGTT in three patients with Graves' disease before and after treatment with antithyroid drug.

Patients with Graves' disease	Before treatment (n=3)	After treatment (n=3)
FT ₄ (ng/dl)	8.48 $\pm$ 2.36	1.65 $\pm$ 0.03
FT ₃ (pg/ml)	20.73 $\pm$ 3.5	5.27 $\pm$ 0.23
Δ IRI/ Δ PG (15min.)	0.43 $\pm$ 0.20	0.62 $\pm$ 0.05
Δ IRI/ Δ PG (30min.)	0.65 $\pm$ 0.22	0.73 $\pm$ 0.08
Σ IRI, μ U/ml	279 $\pm$ 15	201 $\pm$ 15

II. バセドウ病患者における Biostator 検査成績と血中グルカゴンおよび FFA 値

バセドウ病群における M 値, MCR₀値および M/I $\times$ 100値は, 表4に示す如く, 対照群に比し, 有意の低値を示したが, MCR₀値には, バラツキが大きく有意差は認められなかった。同一のバセドウ病患者において, 治療前後の値を比較した成績は, 表5に示す如くで, M 値および MCR₀は治療後甲状腺機能が正常化した時点で, 有意の増加を, MCR₀は有意の減少を示したが, M/I $\times$ 100には有意差は認められなかった。血中グルカゴン濃度は, 図5に示す如くで, Biostator 検査施行時の基礎値は対照群に比し有意の高値を示し, インスリン注入により血糖値80mg/dl を維持した120分

後の steady state では、グルカゴン分泌の抑制が少ない傾向が認められた (図5左)。同一のバセドウ病患者の治療前後の比較でも、治療前でインスリンによるグルカゴン分泌の抑制が少ない傾向が認められた (図5右)。血中インスリン/グルカゴン比については、バセドウ病群において、対照群に比し基礎値で低く、steady state では増加はするが、対照群に比し低値を示す傾向が認められた (表4)。また、同比はバセドウ病群の治療前後の比較でも、治療前で基礎値は低値を示す傾向、steady state では有意の低値が認められた (表5)。なお、図には示さないが、基礎値および steady state の血中グルカゴンと Σ PG の間に有意の相関は認められなかった。血中 FFA 値は、図6に示す如く、Biostator 検査施行時の基礎値では、バセドウ病群で対照群より有意に高値を示したが、インスリン注入により直ちに低下し、以後、両群間に有意差は認められなかった。また、同一バセドウ病患者の治療前後においても、血中 FFA 値は基礎値は治療前は対照群より高値であったが、治療後、平均値は低下し、対照群と同様となった。しかし、少数例のため有意差は認められなかった。また、その後の血中 FFA 値についても、治療前後で有意差は認められなかった。なお、血中 FFA 値と Σ PG との間にも有意の相関は認められなかった (データは省略する)。

Table 4 M value, MCR_G , $M/I \times 100$, MCR_I and IRI/glucagon ratio during euglycemic glucose clamp study in patients with Graves' disease and normal controls.

	Patients with Graves' disease	Normal controls
M value, ml/kg/min	$4.59 \pm 0.50^a(13)$	$6.95 \pm 0.91(6)$
MCR_G , ml/kg/min	$5.74 \pm 0.62^a(13)$	$8.70 \pm 1.14(6)$
$M/I \times 100$	$11.15 \pm 1.29^b(10)$	$19.30 \pm 2.08(6)$
MCR_I , ml/kg/min	$36.5 \pm 2.39(10)$	$32.0 \pm 2.92(6)$
IRI/Glucagon ratio (Basal state)	$0.12 \pm 0.02^a(10)$	$0.20 \pm 0.02(6)$
IRI/Glucagon ratio (Steady state)	$0.50 \pm 0.08(10)$	$0.70 \pm 0.15(6)$

^a $P < 0.05$ vs. normal controls

^b $P < 0.01$ vs. normal controls

Table 5 M value MCR_G , $M/I \times 100$, MCR_I and IRI/glucagon ratio during euglycemic glucose clamp study in three patients with Graves' disease before and after treatment with antithyroid drug.

Patients with Graves' disease	Before treatment (n=3)	After treatment (n=3)
M value, mg/kg/min	4.51 ± 0.54^a	7.91 ± 0.6
MCR_G , ml/kg/min	5.7 ± 0.67^a	9.9 ± 0.75
$M/I \times 100$	13.26 ± 2.00	13.23 ± 1.85
MCR_I , ml/kg/min	39 ± 1.7^a	20 ± 3.4
IRI/Glucagon ratio (Basal state)	0.15 ± 0.07	0.20 ± 0.02
IRI/Glucagon ratio (Steady state)	0.49 ± 0.12^a	1.17 ± 0.16

^a $P < 0.05$ vs. after treatment

Fig. 5 Concentration of serum glucagon at the beginning (0min) and at the end of clamp period (120min:steady state) in euglycemic glucose clamp study in untreated patients with Graves' disease and normal controls (left), and in three patients with Graves' disease before and after treatment with antithyroid drug (right).

Fig. 6 Change in concentration of serum fatty acids (FFA) during euglycemic glucose clamp study in patients with Graves' disease and normal controls (left), and in three patients with Graves' disease before and after treatment with antithyroid drug (right).

考 察

今回の研究で、バセドウ病群においては75gOGTTで圧倒的に耐糖能異常が多いことが判明したが、反面、耐糖能異常の無い例も約20%に認められた。これら正常型の例は、耐糖能異常を有する例と比較して、15分および30分の Δ IRI/ Δ PG比が高く、また、バセドウ病群全例による検討では、 Δ IRI/ Δ PG比（30分値）と Σ PGが有意の逆相関を示した。浜田⁷⁾は未治療甲状腺機能亢進症患者においてOGTTでoxyhyperglycemiaを呈した例では、 Δ IRI/ Δ PG比（30分値）が高値を示したばかりでなく、消化管からの吸収という過程を伴わないIVGTTでも Δ IRI/ Δ PG比（3分値）が高値を示したと報告している。このことは、未治療甲状腺機能亢進症患者で耐糖能異常を伴わない例は、僅かな血糖上昇にもただちに十分量のインスリンを分泌できることがわかる。逆に、これらブドウ糖の刺激にインスリン分泌が敏感に反応できず、早期に高インスリン血症を呈することができない例が、耐糖能異常を示すことも考えられる。しかし、我々の症例の中には、 Δ IRI/ Δ PG比（30分値）が一部の正常型の例より高いにもかかわらず、境界型を示した例も多く、甲状腺機能亢進症における耐糖能異常の成因を早期インスリン分泌反応の低下にのみ求めるのは早計であると思われる。早期のインスリン分泌反応が良好であったにもかかわらず、耐糖能異常を示した原因の一つとしては、甲状腺ホルモンによる消化管からのブドウ糖吸収の促進が考えられる。すでに、この消化管でのブドウ糖吸収促進が、甲状腺機能亢進症における耐糖能異常の重要な原因と想定される報告は動物実験などにより得られている。例えば、Alhausen and Stockholm⁸⁾は、ラットで、甲状腺ホルモン投与が、消化管からの糖吸収を促進することを認め、これが甲状腺機能亢進症に高頻度に見られる耐糖能異常の重要な因子であると報告している。また、Holdworth and Besser⁹⁾は、甲状腺機能亢進症患者においてブドウ糖の胃における滞留時間の短縮と血糖およびインスリン分泌の上昇とが正の相関関係を示したと報告している。しかし、Doar⁹⁾は、甲状腺機能亢進症患者では、OGTTでインスリン分泌亢進を伴う耐糖能異常がみられること、また、IVGTTでもインスリン分泌の亢進と耐糖能異常が認められることから、この現象が消化管からのブドウ糖吸収の促進のみでは説明できないと報告している。

次に、甲状腺機能亢進症においては、組織におけるインスリン抵抗性の存在が示唆される。我々の研究では、バセドウ病群で、OGTTにおいて、正常型よりも境界型および糖尿病型でインスリン分泌の亢進が認められるとともに、 Σ IRIと Σ PGの間に有意の正の相関関係が認められ、また、この二群で対照群に比し、FPGに有意差がなかったものの、インスリン値が有意に高値を示した。このように、バセドウ病群において、インスリン分泌の亢進にもかかわらず、耐糖能異常が認められたということから、インスリン抵抗性の存在が示唆される。更に、本文の如く、Biostator利用による検討でも、耐糖能異常を有するバセドウ病群で、正常群より有意にM値、MCR_GおよびM/I $\times$ 100が低値を示し、且つ、同一バセドウ病患者の治療前後の比較で、治療前でM値およびMCR_Gが有意に低値、MCR_Iが有意に高値を示し、治療後いずれも改善することを明らかにした。これらの事実は、耐糖能異常を有するバセドウ病群においては、血中インスリンの代謝率が高く、且つ組織におけるインスリン感受性の低下の存在を意味するものであろう。

さて、組織におけるインスリン感受性低下の原因としては、正常者に甲状腺ホルモンを投与した場合の赤血球¹⁰⁾あるいは単球¹¹⁾を用いてのインスリンレセプターの検討ではレセプター数には変化がなかったとの報告があり、インスリンレセプターの異常の関与は少ないものと思われる。また、甲状腺機能亢進症患者¹²⁾あるいは正常者に甲状腺ホルモンを投与し¹³⁾、末梢組織におけるブドウ糖

の取り込みを上腕を用いて検討した研究では、いずれの群においても、上腕のブドウ糖の取り込みは増加していたという報告がある。また、甲状腺機能亢進症患者では、OGTT時、末梢組織における nonoxydative glucose uptake はやや低下しているのが認められたが、glucose oxidation は亢進していたとの報告¹⁴⁾もあり、筋肉組織などによるブドウ糖取り込みはむしろ増加しているようである。

それでは、甲状腺機能亢進症における耐糖能異常の原因は何かということになるが、耐糖能異常を有する甲状腺機能亢進症患者では、末梢におけるブドウ糖利用率を上回る糖生成が肝臓で生じており、OGTT時のインスリン分泌量ではこの肝臓での糖生成の亢進を抑制できないためであるとの報告³⁾⁴⁾¹⁵⁾が多い。NIDDM患者にT₃を投与すると、空腹時において肝臓での糖生成の亢進が認められるが、この糖生成亢進に対して、ブドウ糖およびインスリンによる抑制が減弱していたとの報告¹⁶⁾もある。この肝臓での糖生成の亢進とインスリン抵抗性の原因としては、甲状腺ホルモンの直接作用のほかに、血中インスリンの代謝率の亢進と血中グルカゴン値の上昇による血中インスリン/グルカゴン比の低下が重要な因子である可能性がある。山口¹⁷⁾は、バセドウ病患者に Glucose clamp 法を用いて外因性のインスリンによるグルカゴンの分泌抑制不全を認めたと報告しているが、我々の研究でも、同様の結果が得られた。すなわち、バセドウ病群において、Biostator 検査施行開始時 (basal state) と Biostator 検査開始120分後 (steady state) における血中インスリン/グルカゴン比は対照群に比し、basal state で有意の低値を示すのが認められ、steady state では有意差はなかったものの、平均値で低値を示す傾向が認められた。また、同比は同一バセドウ病患者において治療前に比し、治療後に高値を示す傾向が認められた。また、バセドウ病群では、血中グルカゴン値は Biostator 検査の基礎値において、対照群に比し有意の高値を示し、インスリンによるグルカゴン分泌抑制の程度が弱い傾向が認められ、且つ、steady state における血中グルカゴン値が高値を示す傾向が認められた。このバセドウ病群におけるインスリン注入によるグルカゴン分泌抑制の減弱は、75gOGTT時のインスリン分泌増加によるグルカゴン分泌抑制の減弱も想定され、血中インスリン/グルカゴン比の低下が肝臓での糖放出を促進させ、耐糖能異常の原因となっていると思われる。

もし、耐糖能異常の原因として血中インスリン/グルカゴン比の低下が重要な因子であるとすれば、FPG への影響がより強いものと想像されるが、我々の成績では、バセドウ病群のいずれの群においても、FPG は対照群より、高値を示す傾向が認められた。また、文献的にも、甲状腺機能亢進症患者⁷⁾⁹⁾や、NIDDM患者¹⁶⁾および正常者¹¹⁾に甲状腺ホルモンを投与した場合には、FPGの高値が認められるとの報告が多い。これらの成績は、甲状腺機能亢進症では、血中インスリン/グルカゴン比が低下している可能性を示唆するものである。

なお、空腹時血中 FFA については、Biostator 検査施行時の基礎値がバセドウ病群の治療前で治療後に比し、高値を示す傾向が認められたが、インスリン注入後はいずれも速やかに減少して有意差がみられない点から、血中 FFA が甲状腺機能亢進症における耐糖能異常に重要な役割を果たしていることは否定的であると考えられた。

結 論

未治療バセドウ病患者において、75gOGTT と Biostator 検査を行い、次の結果が得られた。

- 1) 75gOGTT では、その80%に耐糖能異常が認められた。

- 2) 75gOGTT 検査の15分および30分値の $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{PG}$ 比は、正常型に比し境界型および糖尿病型でより低値を示す傾向が認められ、また、 $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{PG}$ (30分値) と ΣPG の間には有意の逆相関が認められた。
- 3) Biostator 検査では、血中インスリンの代謝率の亢進と組織におけるインスリン感受性の低下の存在が認められた。
- 4) 血中インスリン/グルカゴン比は、Biostator 検査時の基礎値および steady state において低値を示す傾向が認められ、また、同比は治療前に比し、治療後に高値を示す傾向が認められた。血中グルカゴン値は、Biostator 検査時の基礎値および steady state に高値を示す傾向が認められ、インスリンによるグルカゴン分泌抑制は少ない傾向にあるのが認められた。同様に、同一バセドウ病患者で治療前後に比較検討した結果でも、インスリンによるグルカゴン分泌抑制は治療前で少ない傾向が認められた。
- 5) 以上の結果から、バセドウ病における耐糖能異常の成因としては、1) 早期インスリン分泌反応の低下、2) 消化管からのブドウ糖の吸収促進と、そのブドウ糖刺激に対するインスリン分泌反応の相対的低下および、3) 血中インスリン/グルカゴン比の低下による肝臓における糖新生亢進の3つが示唆され、これらの成因が相互に関係し、種々の程度の耐糖能異常を示すものと考えられた。

文 献

- 1) Jean-Pierre Randin, Luc Tappy, Bianca Scazziga, Eric Jequier and Jean-Pierre Felber: Insulin sensitivity and exogenous insulin clearance in Graves' disease: Measurement by the glucose clamp technique and continuous indirect calorimetry. *Diabetes*. 1986; 35: 178-181
- 2) Holdsworth C.D. and Besser G.M.: Influence of gastric emptying-rate and of insulin response on oral glucose tolerance in thyroid disease. *Lancet*. 1968; 2: 700-702
- 3) Anders Wennlund, Philip Felig, Lars Hagenfeldt and John Wahren: Hepatic glucose production and splanchnic glucose exchange in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 62: 174-180
- 4) A. Suthijumroon, E.L. Toth, P.M. Crockford and E.A. Ryan: Insulin action is altered in hyperthyroidism. *Clinical and Investigative Medicine*. 1988; 11: 435-440
- 5) Hales C.N. and Hyams D.E.: Plasma concentrations of glucose, non-esterified fatty acid, and insulin during oral glucose tolerance tests in thyrotoxicosis. *Lancet*. 1964; 2: 69-71
- 6) Udaya M. Kabadi and Albert B. Eisenstein: Glucose intolerance in hyperthyroidism: Role of glucagon. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 50: 392-396
- 7) 浜田 昇: 甲状腺機能亢進症における耐糖能異常についての研究. *阪市医誌*. 1978; 27: 495-514
- 8) T.L. Althausen and M. Stockholm: Influence of the thyroid gland on absorption in the digestive tract. *Am. J. Physiol.* 1938; 123: 577-588
- 9) Doar J.W.H., Stamp T.C.B., Wynn V., Path F.C. and Audhya T.K.: Effect of oral and intravenous glucose loading in thyrotoxicosis: studies of plasma glucose, free fatty

- acid, plasma insulin and blood pyruvate levels. *Diabetes*. 1969; 18: 633-636
- 10) Laville M., Riou J.P., Bougneres P.F., Canivet B., Beylot M., Cohen R., Serusclat P., Dumontet C., Berthezene F. and Mornex R.: Glucose metabolism in experimental hyperthyroidism: Intact in vivo sensitivity to insulin with abnormal binding and increased glucose turnover. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 58: 960-965
- 11) Dimitriadis G., Baker B., Marsh H., Mandarino L., Rizza R., Bergman R., Haymond M. and Gerich J.: Effect of thyroid hormone excess on action, secretion, and metabolism of insulin in humans. *Am. J. Physiol.* 1985; 248: E593-601
- 12) Milton C. Foss, Glória M.G.F. Paccola, Mário J.A. Saad, Walkyria P. Pimenta, Carlos E. Piccinato and Nassim Iazigi: Peripheral glucose metabolism in human hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70: 1167-1172
- 13) Sandler M.P., Robinson R.P., Rabin D., Lacy W.W. and Abumrad N.N.: The effect of thyroid hormones on gluconeogenesis and forearm metabolism in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983; 56: 479-485
- 14) Randin J.P., Scazziga B., Jéquier E. and Felber J.P.: Study of glucose and lipid metabolism by continuous indirect calorimetry in Graves' disease: Effect of an oral glucose load. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 61: 1165-1171
- 15) Der-Chung Shen, Mayer B. Davidson, Shi-Wen Kuo and Wayne Huey-Herng Sheu: Peripheral and hepatic insulin antagonism in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 66: 565-56
- 16) Paul R, Bratusch-Marrain, Martin Komjati and Werner K. Waldhäusl: Glucose metabolism in noninsulin-dependent diabetic patients with experimental hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 60: 1063-1068
- 17) 山口 彰: Glucose clamp 法を用いたバセドウ病における糖代謝異常の検討. 久留米医学会雑誌. 1989; 52: 21-28
(受付日: '92. 5. 14)
(採択日: '92. 8. 3)