

甲状腺ホルモンの膵内分泌機能におよぼす影響に 関する臨床的ならびに実験的研究

鳥取大学医学部内科学第一教室 (主任 真柴裕人教授)

池 田 匡

甲状腺機能異常症においては、高頻度に耐糖能異常がみられることが知られている³⁾⁴⁾⁵⁾¹⁴⁾²⁰⁾⁴¹⁾。甲状腺機能亢進症において、経口ならびに経静脈ブドウ糖負荷試験でのインスリン分泌をみた報告では、高反応³⁾¹⁰⁾を認めたものが多いが、正常反応¹⁴⁾や低反応⁵⁾の報告もあり一定の成績が得られていない。同様に、甲状腺機能低下症におけるブドウ糖負荷時のインスリン分泌についても、高反応から低反応まで種々の成績^{4,9)16)}²⁰⁾が報告されており、本病態にみられる耐糖能障害を、インスリン分泌からのみ説明することは未だ困難である。一方、膵ラ島より分泌されるグルカゴンは、インスリン同様糖代謝に重要な役割を有するホルモンであり、耐糖能障害を認める各種疾患において、しばしばその分泌動態に異常をきたしていることが知られているが³⁹⁾、甲状腺機能異常症におけるグルカゴン分泌動態については、ほとんど検討されていない。そこで、各症例におけるインスリンおよびグルカゴン分泌動態についてのより詳細な検討が必要であるととも、甲状腺ホルモン自体のインスリンおよびグルカゴン分泌におよぼす影響についての解明も急がれる。甲状腺ホルモン自体のインスリン分泌におよぼす影響については、比較的検討されているが、相反する成績が多く²¹⁾²³⁾²⁴⁾³⁵⁾³⁶⁾、またグルカゴンにおよぼす影響については全く検討されていない状態である。そこで、今回ヒトの甲状腺機能異常症におけるインスリンならびにグルカゴン分泌動態を明らかにし、さらに、実験的に作製した各種甲状腺機能異常ラットを用いて、甲状腺ホルモンの膵内分泌機能におよぼす影響を、インスリンおよびグルカゴン反応から検討した。

研究 方 法

1. 臨床例における研究方法

(1) 症例

当科外来で診断した糖尿病の家族歴を持たない未治療甲状腺機能亢進症 20 例および原発性甲状腺機能低

下症 2 例を対象とした。症例の詳細は Table 1 に示した。対照として、糖尿病および甲状腺疾患の家族歴を持たない非肥満健康常人 5 例 (男性 3 例, 女性 2 例, 年齢 27~38 才) を用いた。

(2) 方法

a) 経口ブドウ糖負荷試験, oral glucose tolerance test (O-GTT)

早朝空腹時にトレラン G 200 ml を服用させ、服用前、服用後 30 分, 60 分, 120 分, 180 分に肘静脈より採血し、血糖、血清 immunoreactive insulin (IRI) および血漿 immunoreactive glucagon (IRG) を測定した。血糖曲線による型分類は、日本糖尿病学会勧告値を基準としたが、静脈血漿を用いて血糖を測定したため次のように補正した。前値 115 mg/dl 以下, 60 分値 150 mg/dl 以下, 120 分値 115 mg/dl 以下の全てを満たすものを正常型, 60 分値 185 mg/dl 以上, 120 分値 150 mg/dl 以上の 2 つを満たすものを糖尿病型とし、いずれの型にも属さないものを境界型とした。

b) 経静脈ブドウ糖負荷試験, intravenous glucose tolerance test (IV-GTT)

O-GTT 施行後 3 日以上の間隔において、早朝空腹時に 50%ブドウ糖注射液を用い、20g のブドウ糖を肘静脈より 30 秒間で注入し、あらかじめ反対側肘静脈に固定しておいた 21 ゲージ翼状針から、ブドウ糖注入前、注入後 1 分, 2 分, 5 分, 10 分, 15 分, 20 分, 30 分に採血して血糖, IRI, IRG を測定した。

2. 動物実験における研究方法

(1) 実験動物

ウィスター系雄性ラット (体重約 260g) を用い、サイロキシン投与ラット、甲状腺刺激ホルモン (TSH) 投与ラット、甲状腺摘出ラットの 3 群の甲状腺機能異常状態ラットを作製した。

a) サイロキシン投与ラット

L-サイロキシン (Sigma 社) を、160 µg/ml とした。

Table 1. Clinical and biochemical data in the patients with thyroid dysfunctions.

HYPERTHYROIDISM

Case	Age	Sex	T ₃ (ng/dl)	PBI (μg/dl)	BMR (%)	¹³¹ I-uptake (%) (24hrs)	O-GTT*	IV-GTT (K-value)
1	31	M	528	12.2	+37.5	51.0	N	1.87
2	43	F	185	9.6	+32.7	31.0	N	1.98
3	50	F	610	12.9	+39.3	90.9	N	1.54
4	51	F	383	10.2	+13.0	70.6	N	2.24
5	58	F	150	14.4	+30.2	71.2	N	1.78
6	24	M	380	40.4	+75.2	40.0	B	1.30
7	38	M	518	12.4	+41.2	70.2	B	2.03
8	44	F	800	13.4	+64.8	95.6	B	1.98
9	47	M	648	13.4	+60.5	79.5	B	1.28
10	47	F	218	11.4	+35.2	83.1	B	1.35
11	48	F	386	17.8	+46.2	73.8	B	1.45
12	49	F	635	24.0	+68.3	87.3	B	1.86
13	50	F	395	19.6	+49.8	83.3	B	1.80
14	52	F	560	13.3	+28.0	88.5	B	1.51
15	53	F	493	13.9	+51.2	90.1	B	1.58
16	54	F	650	16.5	+86.5	84.5	B	1.68
17	48	F	600	17.8	+92.2	90.1	D	1.33
18	49	F	380	10.2	+35.4	84.2	D	0.63
19	51	F	268	7.0	+34.0	72.2	D	0.92
20	53	M	462	9.4	+11.0	75.8	D	1.82

HYPOTHYROIDISM

1	44	F	95	3.4	-18.0	2.9	N	1.47
2	55	F	28	3.6	-15.0	7.0	B	1.82

*N : normal pattern

B : borderline

D : diabetic pattern

るように溶媒 (0.9% NaCl 98ml に対し 1N-NaOH 2ml を混合したもの) に溶かし, 80μg/day (0.5ml/day) を, また対照ラットには溶媒のみ 0.5 ml/day をそれぞれ 14 日間腹腔内注射を行った。

b) TSH 投与ラット

TSH (チトロパール, Armour 社) を 0.9% NaCl に 2 単位/ml となるように溶解し, 1 単位/day (0.5

ml/day) を 14 日間腹腔内注射を行った。対照ラットには 0.5 ml/day の 0.9% NaCl を同様に 14 日間注射した。実験終了後に, 剖検にて甲状腺の腫大を確認した。

c) 甲状腺摘出ラット

18~24 時間絶食とした後, ペントバルビタール・ソディウム (30 mg/kg) 腹腔内注射による麻酔下に頸

部正中切開を行い、甲状腺を摘出した。対照ラットには、偽手術を行い、それぞれ術後14日目に実験を行った。実験終了後、剖検にて甲状腺の完全な摘出を確認した。なお、3群全てのラットは固型飼料にて飼育し、水とともに随時に摂取できるようにした。

(2) 方法

a) in vivo の実験

i IV-GTT

18~24時間絶食後、ペントバルビタール・ソディウム麻酔下に、20%ブドウ糖注射液を用い、股静脈より0.5g/kgのブドウ糖を約3秒で注入し、対側股静脈より、注入前、注入後5分、10分、20分に採血し、血糖、IRI、IRGを測定した。

ii アルギニン負荷試験. arginine tolerance test (ATT)

IV-GTTと同様の方法で、10% L-アルギニン溶液（大塚製薬）を用い、尾静脈より15mg/minの速度で15分間注入し、股静脈より、注入前、注入開始後5分、10分、15分、20分に採血し、血糖、IRI、IRGを測定した。

b) in vitro の実験

18~24時間絶食後、ペントバルビタール・ソディウム麻酔下に、Grotskyらの方法¹²⁾に準じ、胃、十二指腸の一部および脾臓とともに膵臓を摘出し、Krebs-Ringer bicarbonate buffer (KRBB: 0.5%牛血清アルブミンおよび4.6%デキストランを含む)にて灌流した。灌流液量は毎分4mlに維持し、5.5mM (100mg/dl)ブドウ糖を含むKRBBにて40分間灌流し、標本を安定させた後、側管より適当な濃度のブドウ糖およびL-アルギニン溶液を毎分0.15mlの速度で注入し、16.7mM (300mg/dl) および5.5mMブドウ糖+6.4mM (100mg/dl)アルギニン刺激を加え、各々20分間灌流した。採液は1分毎として、流出液を氷冷スピッツに採取し、IRG測定用には、採液1mlに対しトラジロール500単位を加え、直ちに-20°Cで凍結保存した。

3. 測定法および有意差検定

症例の血糖は、百瀬変法を用い Auto-analyzer により、血中 T₃ は Radioimmunoassay により、またラットの血糖は glucose oxidase 法、血清コレステロールは酵素法により、全ての検体についてインスリンは2抗体法、グルカゴン¹³⁾は30K抗体を用いた1抗体法¹³⁾による Radioimmunoassay により測定した。

IV-GTTにおける糖消失率(K-値)は、ヒトでは10、20、30分の血糖値を用い、ラットでは10、20分

の血糖値を用い、次式より求めた。K = (0.693/t_{1/2}) × 100。有意差検定には Student's t test を用いた。

結 果

1. 症例

(1) 甲状腺機能亢進症

a) O-GTT

血糖、IRI、IRGの変動を Fig. 1 に示した。血糖は前値では対照群との間に差がみられなかったが、糖負荷後30分、60分、120分において、甲状腺機能亢進症例で明らかな高値を示した。血中 IRI 反応は対照群とはほぼ同様であった。血中 IRG 反応は、前値には差がみられなかったが、対照群において30分、60分、120分で前値以下に有意に抑制されたのに対し、甲状腺機能亢進症では30分が有意に抑制されたにとどまり、IRGの抑制は対照群に比してわずかに不良であった。血糖曲線による分類では、正常型5例、境界型11例、糖尿病型4例であり、年齢構成は各々、31~

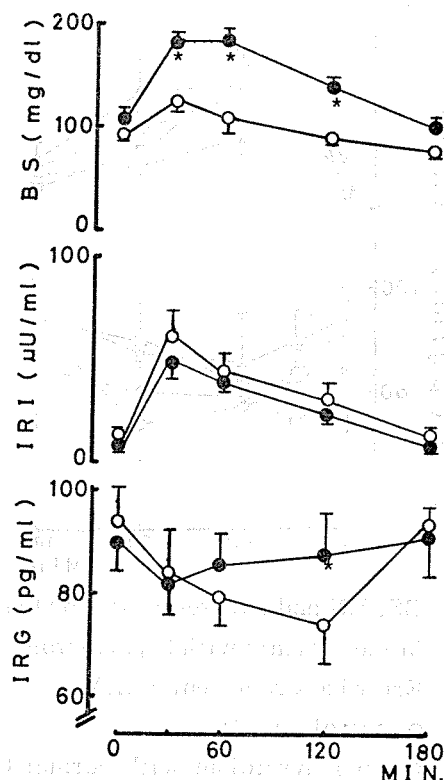


Fig. 1. BS, IRI and IRG responses to O-GTT in the patients with hyperthyroidism. Error bars represent S.E.M.

○ control (n=5)

● hyperthyroidism (n=20)

* p < 0.01, significantly different from control.

58才(平均46才), 24~54才(平均46才), 48~53才(平均50才)であった。この3群別に IRI, IRG 反応をみると (Fig. 2), IRI は, 正常型では30分に頂値をとり60分以後急峻な下降を示す反応がみられ, 境界型, 糖尿病型では遅延型の反応がみられたが, 180分間における総 IRI 分泌量には3群間に著明な差はみられなかった。IRG は, 正常型では30分に最低値を示す抑制がみられ, 境界型, 糖尿病型では60分に最低値を示す抑制がみられたが, いずれも対照群に

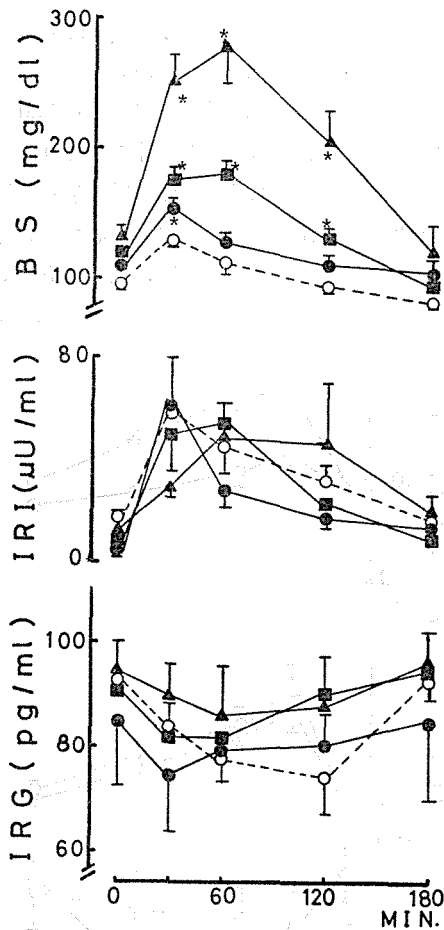


Fig. 2. BS, IRI and IRG responses to O-GTT in the patients with hyperthyroidism. Error bars represent S.E.M.

- control (n=5)
- hyperthyroidism with normal O-GTT (n=5)
- hyperthyroidism with borderline O-GTT (n=11)
- ▲ hyperthyroidism with diabetic O-GTT (n=4)

* $p < 0.01$, significantly different from control.

比較してその抑制は不良であった。

b) IV-GTT (Fig. 3)

血糖は, 前値には差がみられなかったが, 負荷後には, いずれの時点においても甲状腺機能亢進症で有意の高値がみられた。IRI は2分に頂値を示す反応で, 2分, 5分値において対照群よりも有意の高値を示したが, 10分以後には差がみられなかった。IRG は, 1分から抑制され10分ではほぼ最低値を示し, 以後30分まで同様な値を示した。前値から最低値までの低下量は対照群で平均24 pg/ml, 甲状腺機能亢進症で平均20 pg/mlであり, 両群間に差はみられなかった。Fig. 4はO-GTTにおける血糖曲線の型別に, IV-GTTでの血糖, IRI, IRG 反応を示したものである。血糖は, 前値にはいずれの群にも差がみられなかったが, ブドウ糖負荷後は, 対照群に比して甲状腺機能亢進症の3群ともに有意な高値を示した。IRI は, 頂値を示す2分において, 3群とも対照群より高値をとり, 正常型群の2分, 5分, 10分値および境界型群の2分, 5分値と対照群とのそれとの間に, また正常型群と境界型群の2分値との間に有意差がみられた。IRG は, 全群において10分で最低値をとり, 以後30

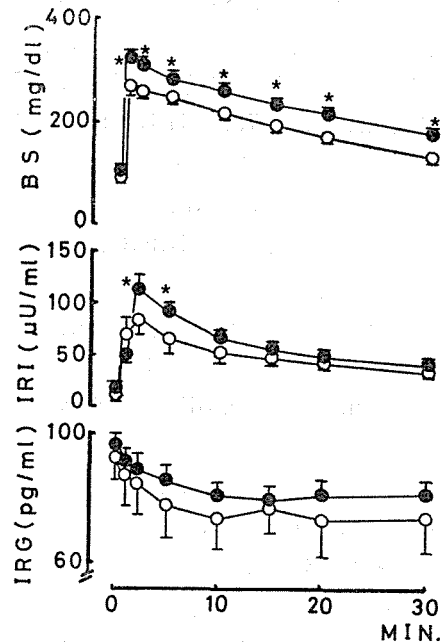


Fig. 3. BS, IRI and IRG responses to IV-GTT in the patients with hyperthyroidism. Error bars represent S.E.M.

- control (n=5)
- hyperthyroidism (n=20)

* $p < 0.01$, significantly different from control.

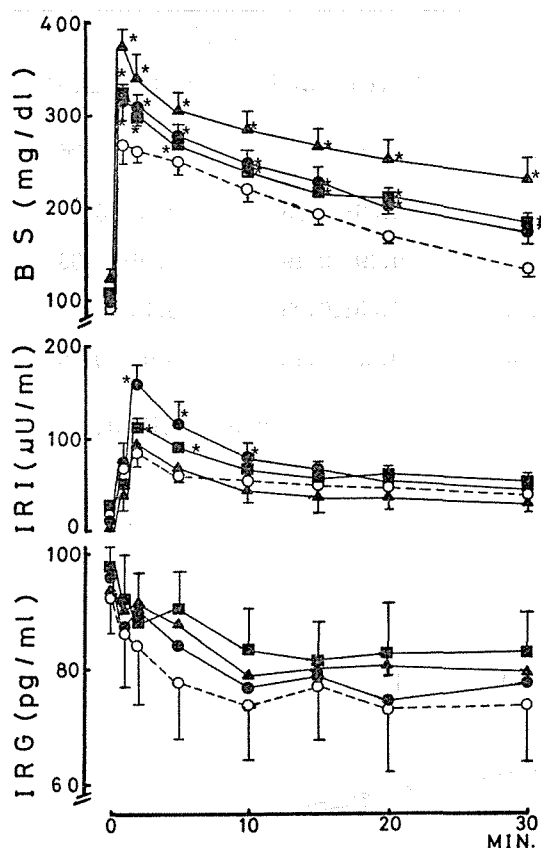


Fig. 4. BS, IRI and IRG responses to IV-GTT in the patients with hyperthyroidism. Error bars represent S.E.M.

- control (n=5)
- hyperthyroidism with normal O-GTT (n=5)
- hyperthyroidism with borderline O-GTT (n=11)
- ▲ hyperthyroidism with diabetic O-GTT (n=4)
- * p<0.01, significantly different from control.

分まで抑制されており、全群間に著明な差はみられなかった。

K-値 (Fig. 5) は、O-GTT 型別でみると、境界型、糖尿病型群で対照群よりも有意な低下がみられた。

c) $\Sigma\Delta\text{IRI}/\Sigma\Delta\text{BS}$ および $-\Sigma\Delta\text{IRG}/\Sigma\Delta\text{BS}$

O-GTT における 30 分、60 分、120 分、180 分および IV-GTT における 1 分、2 分、5 分、10 分、15 分、20 分、30 分、の各時点における前値よりの血糖

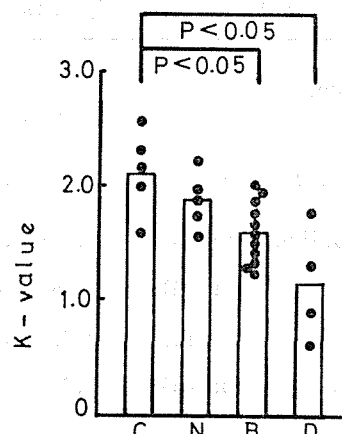


Fig. 5. K-values in IV-GTT in the patients with hyperthyroidism.

The bars represent means.

- C : control
- N : hyperthyroidism with normal O-GTT
- B : hyperthyroidism with borderline O-GTT
- D : hyperthyroidism with diabetic O-GTT

の増加分 (ΔBS) の総和を $\Sigma\Delta\text{BS}$ とし、同様に IRI の前値よりの増加分 (ΔIRI) の総和を $\Sigma\Delta\text{IRI}$, IRG の前値よりの減少分 ($-\Delta\text{IRG}$) の総和を $-\Sigma\Delta\text{IRG}$ とし、 $\Sigma\Delta\text{IRI}/\Sigma\Delta\text{BS}$ および、 $-\Sigma\Delta\text{IRG}/\Sigma\Delta\text{BS}$ をみたものが Table 2 である。O-GTT においては、甲状腺機能亢進症で有意の低下がみられた。IV-GTT においては、O-GTT 糖尿病型を示す例において $\Sigma\Delta\text{IRI}/\Sigma\Delta\text{BS}$ と $-\Sigma\Delta\text{IRG}/\Sigma\Delta\text{BS}$ の低下が認められた。

(2) 甲状腺機能低下症 (Fig. 6)

O-GTT による血糖曲線は正常型と境界型を示し、その時の IRI は低反応と高反応を示した。IRG は両者において奇異上昇を示したが、IV-GTT による IRG 抑制は良好であった。また IV-GTT において、IRI 反応の頂値が 5 分にみられるという遅延反応を示した。

2. 動物実験

(1) 体重および血清コレステロール (Table 3)

サイロキシン投与ラットにおいて有意の体重減少が、また甲状腺摘出ラットにおいて体重増加の抑制がみられ、TSH 投与ラットでは対照群と同様な体重増加がみられた。

血清コレステロール値は、サイロキシン投与ラット

Table 2. $\Sigma\Delta\text{IRI}/\Sigma\Delta\text{BS}$ and $-\Sigma\Delta\text{IRG}/\Sigma\Delta\text{BS}$ in O-GTT and IV-GTT.

subjects	O-GTT		IV-GTT	
	$\Sigma\Delta\text{IRI}/\Sigma\Delta\text{BS}$	$-\Sigma\Delta\text{IRG}/\Sigma\Delta\text{BS}$	$\Sigma\Delta\text{IRI}/\Sigma\Delta\text{BS}$	$-\Sigma\Delta\text{IRG}/\Sigma\Delta\text{BS}$
control (n=5)	2.04 ± 0.45	1.00 ± 0.41	0.38 ± 0.06	0.17 ± 0.06
hyperthyroidism (n=20)	$0.63 \pm 0.30^*$	0.13 ± 0.08	0.36 ± 0.05	0.13 ± 0.03
N (n=5)	0.98 ± 0.80	0.39 ± 0.23	0.49 ± 0.19	0.16 ± 0.05
B (n=11)	$0.60 \pm 0.16^*$	$0.04 \pm 0.03^*$	0.35 ± 0.03	0.13 ± 0.03
D (n=4)	$0.21 \pm 0.18^*$	$0.05 \pm 0.04^*$	$0.27 \pm 0.12^*$	$0.07 \pm 0.05^*$

(Mean \pm S.E.M.)

N : hyperthyroidism with normal O-GTT

B : hyperthyroidism with borderline O-GTT

D : hyperthyroidism with diabetic O-GTT

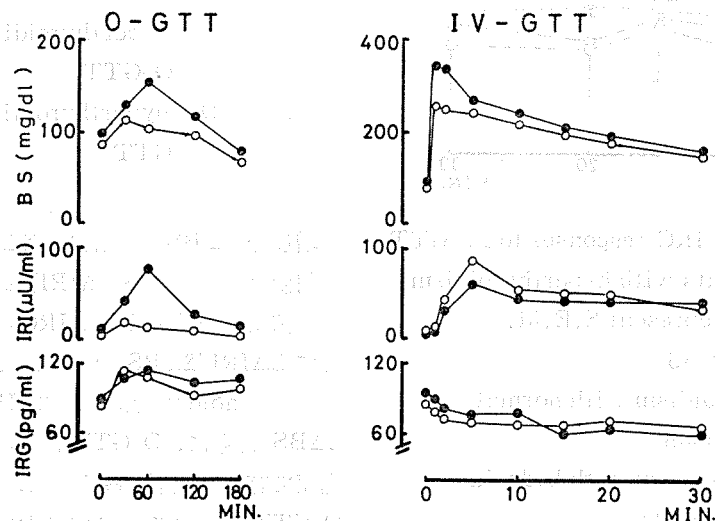
* $p < 0.02$, significantly different from control.

Fig. 6. BS, IRI and IRG responses to O-GTT and IV-GTT in two patients with hypothyroidism.

○ case 1

● case 2

において有意な減少を、甲状腺摘出ラットにおいて有意の上昇を認めたが、TSH投与ラットでは、対照群と差はなかった。

(2) IV-GTT

a) サイロキシン投与ラット (Fig. 7)

空腹時血糖値は対照群より高値であったが、糖負荷後の血糖曲線は対照群とほぼ同様であり、K-値にも差がみられなかった。IRI反応は、5分、10分において有意の低値を示し、IRG反応は対照群と同様であ

つた。

b) TSH投与ラット (Fig. 8)

血糖曲線は対照群との間に差がなく、K-値にも差はみられなかった。IRI反応は、5分、10分、20分では有意の低値を示し、IRG反応には差がみられなかった。

c) 甲状腺摘出ラット (Fig. 9)

空腹時血糖には差がみられなかったが、5分、10分、20分において、対照群よりも有意な高血糖が認めら

Table 3. Body weights and serum cholesterol levels in the rats with experimentally-induced thyroid dysfunctions.

experimental rats	before treatment	after 2 weeks	
	body weight (g)	body weight	serum cholesterol (mg/dl)
thyroxine-treated (n=15)	268 ± 6	220 ± 8*	42 ± 3*
control (n=15)	263 ± 2	277 ± 6	57 ± 2
TSH-treated (n=14)	263 ± 7	273 ± 7	57 ± 1
control (n=15)	257 ± 3	281 ± 8	58 ± 1
thyroidectomized (n=13)	262 ± 4	270 ± 5*	66 ± 2*
sham-operated (n=14)	261 ± 4	294 ± 8	57 ± 1

* p < 0.01, significantly different from control.

(Mean ± S.E.M.)

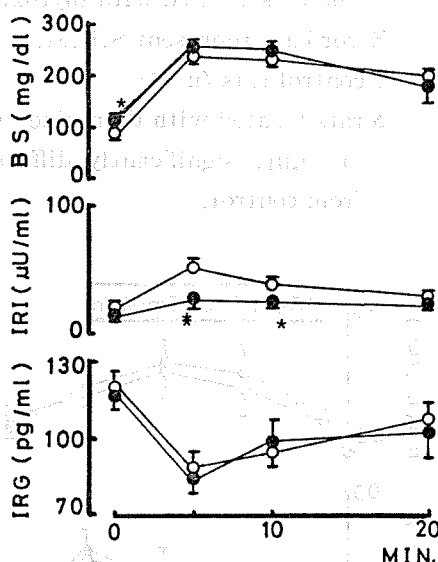


Fig. 7. BS, IRI and IRG responses to IV-GTT in the rats treated with thyroxine. Error bars represent S.E.M. ○ control rats (n=5) ● rats treated with thyroxine (n=5) * p < 0.05, ‡ p < 0.01, significantly different from control.

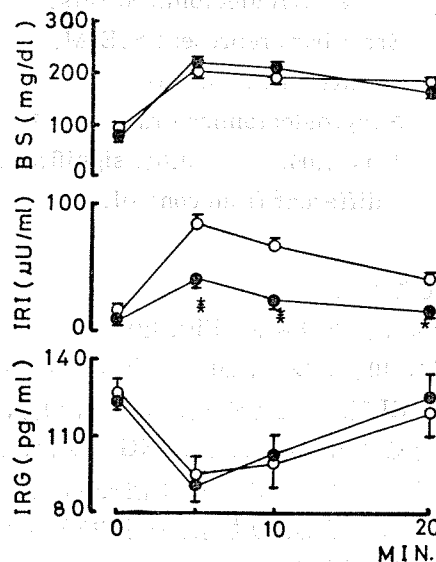


Fig. 8. BS, IRI and IRG responses to IV-GTT in the rats treated with TSH. Error bars represent S.E.M. ○ control rats (n=5) ● rats treated with TSH (n=5) * p < 0.05, ‡ p < 0.01, significantly different from control.

れた。しかし、K-値には有意差がみられなかつた。IRI 反応は、10分、15分で有意な高値を示したが、IRG 反応には差がみられなかつた。

(3) ATT

a) サイロキシン投与ラット (Fig. 10)

空腹時血糖は対照群より高値を示し、アルギニン負

荷後15分、20分でも血糖は対照群より高値を示したが、血糖曲線そのものには著明な違いはみられなかつた。IRI 反応は、5分、15分、20分で有意な高値を示したが、IRG 反応は対照群と同様であつた。

b) TSH 投与ラット (Fig. 11)

血糖曲線、IRI 反応、IRG 反応ともに対照群とほ

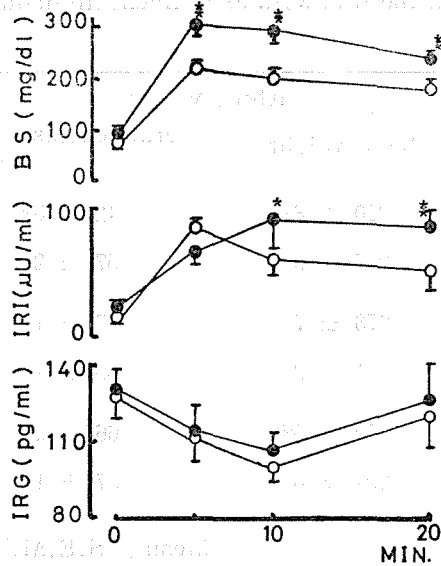


Fig. 9. BS, IRI and IRG responses to IV-GTT in the thyroidectomized rats. Error bars represent S.E.M.
 ○ control rats (n=5)
 ● thyroidectomized rats (n=5)
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, significantly different from control.

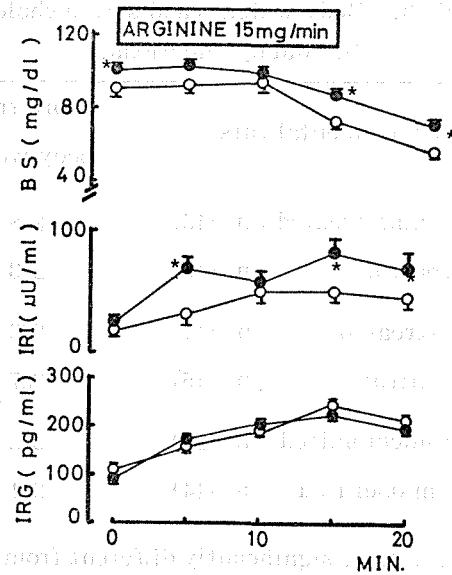


Fig. 10. BS, IRI and IRG responses to ATT in the rats treated with thyroxine. Error bars represent S.E.M.
 ○ control rats (n=5)
 ● rats treated with thyroxine (n=5)
 * $p < 0.01$, significantly different from control.

ほぼ同様であった。

c) 甲状腺摘出ラット (Fig. 12)

血糖は、10分、15分、20分で対照群よりも高値を示した。IRI反応は低反応を示し、5分、10分、15分、20分で有意な低値がみられた。IRG反応は、15分までは差がなかったが、アルギニン注入中止後の20分でも上昇し、対照群よりも有意の高値をとった。

(4) 摘出腺灌流実験

a) サイロキシシン投与ラット

i) インスリン反応 (Fig. 13)

16.7 mM ブドー糖刺激に対して、第1相には差がみられなかったが、第2相が対照群に比して軽度低反応であった。また、6.4 mM アルギニン刺激に対しては、1相には著明な差がなく、2相で軽度高反応を示したが、有意な変動ではなかった。

ii) グルカゴン反応 (Fig. 14)

ブドー糖に対する反応には全く差がみられず、アルギニン刺激に対しての1相がやや低反応を示した。

b) TSH 投与ラット

i) インスリン反応 (Fig. 15)

ブドー糖に対する反応は、1、2相とも対照群とほぼ同様であった。アルギニンに対する反応では、2相

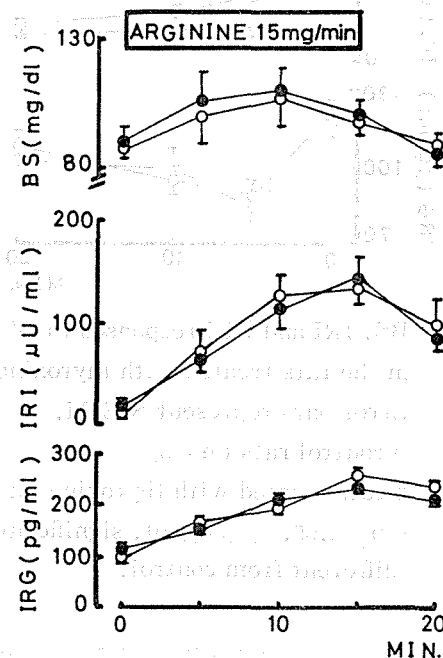


Fig. 11. BS, IRI and IRG responses to ATT in the rats treated with TSH. Error bars represent S.E.M.
 ○ control rats (n=5)
 ● rats treated with TSH (n=4)

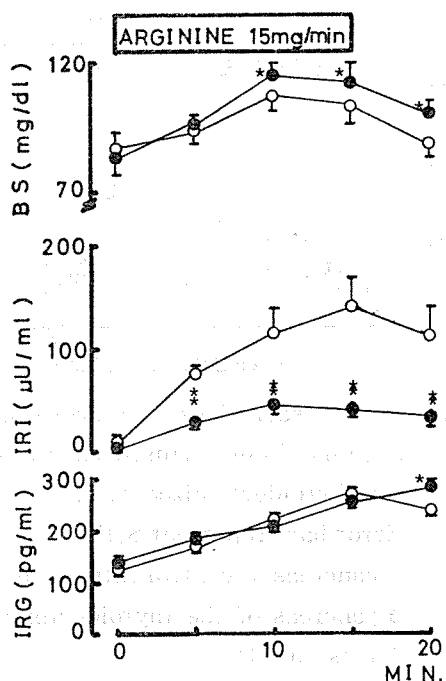


Fig. 12. BS, IRI and IRG responses to ATT in the thyroidectomized rats. Error bars represent S.E.M. ○ control rats (n=4) ● thyroidectomized rats (n=4) * p<0.05, ‡ p<0.01, significantly different from control.

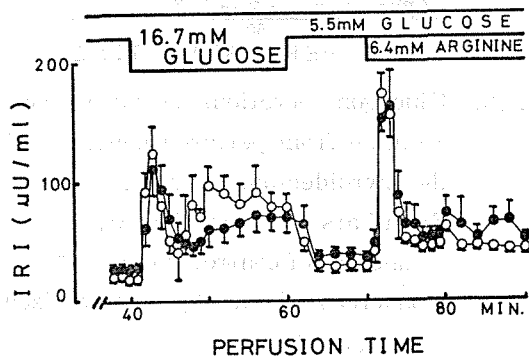


Fig. 13. Insulin secretions to glucose and arginine from perfused pancreas of the rats treated with thyroxine. Error bars represent S.E.M. ○ pancreas of control rats (n=5) ● pancreas of the rats treated with thyroxine (n=5)

に軽度の高反応がみられたが有意の差ではなかつた。

ii グルカゴン反応 (Fig. 16)

ブドー糖に対する反応は対照群とほぼ同様であつ

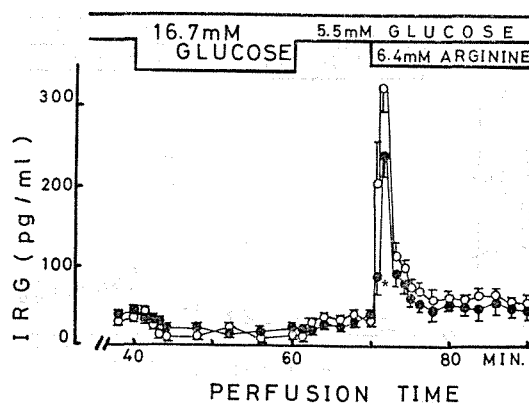


Fig. 14. Glucagon secretions to glucose and arginine from perfused pancreas of the rats treated with thyroxine. Error bars represent S.E.M. ○ pancreas of control rats (n=5) ● pancreas of the rats treated with thyroxine (n=5) * p<0.02, significantly different from control.

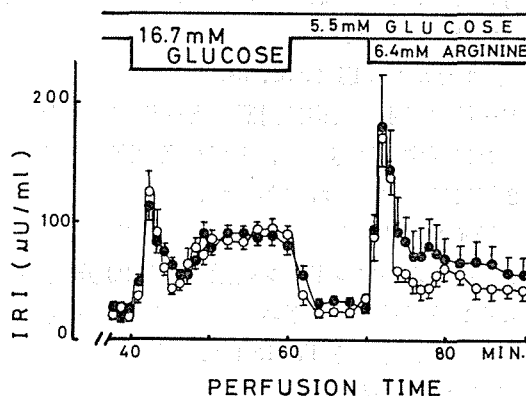


Fig. 15. Insulin secretions to glucose and arginine from perfused pancreas of the rats treated with TSH. Error bars represent S.E.M. ○ pancreas of control rats (n=5) ● pancreas of the rats treated with TSH (n=5)

た。アルギニンに対しては、1相が軽度の低反応を示した。

c) 甲状腺摘出ラット

i インスリン反応 (Fig. 17)

ブドー糖に対する反応では、1相がわずかに低反応を示したが、2相には差がみられなかつた。アルギニ

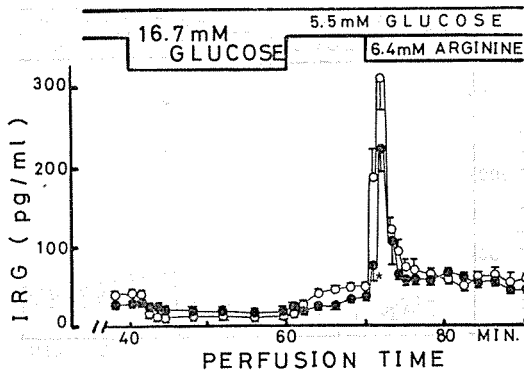


Fig. 16. Glucagon secretions to glucose and arginine from perfused pancreas of the rats treated with TSH.

Error bars represent S.E.M.

○ pancreas of control rats (n=5)

● pancreas of the rats treated with TSH (n=5)

* $p < 0.01$, significantly different from control.

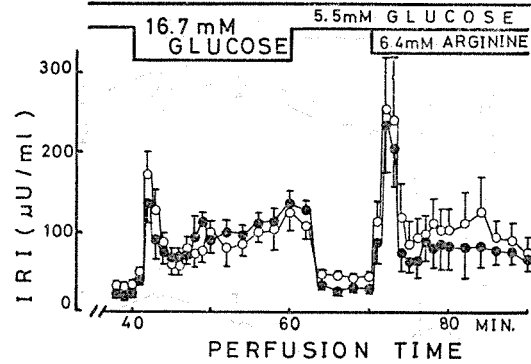


Fig. 17. Insulin secretions to glucose and arginine from perfused pancreas of the thyroidectomized rats.

Error bars represent S.E.M.

○ pancreas of control rats (n=5)

● pancreas of the thyroidectomized rats (n=4)

ンに対しては、2相にわづかな低反応がみられたが有意の差ではなかった。

ii グルカゴン反応 (Fig. 18)

ブドー糖に対する反応は対照群と同様であつた。アルギニンに対する反応では、1相が軽度高反応を示したが2相には差がみられなかつた。

d) 総インスリンおよび総グルカゴン分泌量

ブドー糖およびアルギニン刺激による20分間の総インスリン分泌量とアルギニン刺激による20分間の総グルカゴン分泌量を Table 4 に示す。

i サイロキシン投与ラット

ブドー糖に対するインスリン分泌量の軽度低下、アルギニンに対するその軽度上昇、およびアルギニンに対するグルカゴン分泌量の軽度低下がみられたが、いずれも有意の変動ではなかつた。

ii TSH 投与ラット

ブドー糖に対するインスリン分泌量は対照群とほぼ同様であつたが、アルギニンに対するそれは軽度に上昇し、またアルギニンに対するグルカゴン分泌量の軽度低下がみられたが、いずれも有意の変動ではなかつた。

iii 甲状腺摘出ラット

ブドー糖に対するインスリン分泌量の軽度増加、アルギニンに対するその軽度低下、またアルギニンに対するグルカゴン分泌量の軽度増加がみられたが、い

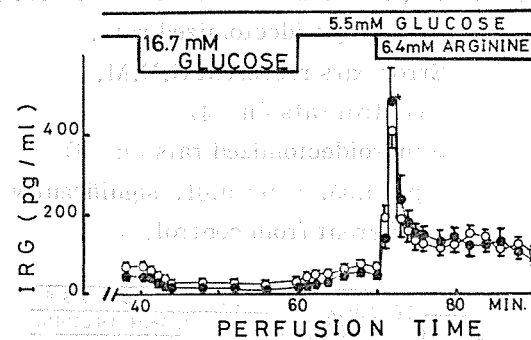


Fig. 18. Glucagon secretions to glucose and arginine from perfused pancreas of the thyroidectomized rats.

Error bars represent S.E.M.

○ pancreas of control rats (n=5)

● pancreas of the thyroidectomized rats (n=4)

* $p < 0.05$, significantly different from control.

づれも有意差は認められなかつた。

考 察

甲状腺機能亢進症においては、O-GTTの血糖曲線が正常型を示す例においても、糖負荷後30分の血糖値が、対照群に比して高値を示し、馬瀨ら²⁶⁾の報告と同様な成績が得られたことから、甲状腺機能亢進症においては、O-GTTよりみた耐糖能が正常であつて

Table 4. Total output of insulin and glucagon during 20 minutes from perfused pancreas of the rats with experimentally-induced thyroid dysfunctions.

experimental rats	Insulin output (ng/20min)		Glucagon output (ng/20min)
	16.7mM glucose	5.5mM glucose + 6.4mM arginine	5.5mM glucose + 6.4mM arginine
thyroxine-treated (n=5)	218 ± 42	222 ± 30	11 ± 1
control (n=5)	241 ± 23	189 ± 19	12 ± 2
TSH-treated (n=5)	248 ± 19	219 ± 70	11 ± 1
control (n=5)	240 ± 28	198 ± 16	12 ± 3
thyroidectomized (n=4)	327 ± 36	288 ± 64	12 ± 3
sham-operated (n=5)	311 ± 70	333 ± 79	12 ± 2

(Mean ± S.E.M.)

も、健常者とは異なつた糖代謝を示すものと思われ、腸管からのブドウ糖吸収が急峻なことがその原因として考えられた。本症にみられる耐糖能異常と甲状腺機能検査との間に有意の相関がみられたとの報告³²⁾もあるが、今回のO-GTTの血糖曲線およびIV-GTTのK-値と、基礎代謝率、血中T₃値、PBI値、¹³¹I-摂取率との間には、全く有意の相関はみられず、高令者に糖尿病型を示す例がやや多かつたことから、耐糖能障害におよぼす加齢の影響が推測されたが明らかなものではなかつた。O-GTTにおけるインスリン分泌は、甲状腺機能亢進症全体でみると対照群とはほぼ同程度の分泌がみられたが、境界型、糖尿病型を示す例では遅延型のインスリン反応がみられた。境界型を示す本症例では、インスリンの過剰反応を認めた報告が多いが¹³⁾¹⁷⁾、今回の症例において、境界型11例のうち急峻過血糖を呈したものが4例あり、これら4症例ではインスリンの過剰反応が認められたことより、他の報告に比して急峻過血糖例が少なかつたために、今回の成績が得られたものと思われる。O-GTTにおけるグルカゴン反応は、インスリン反応と異なり、正常者では抑制され、糖尿病ではその抑制が障害され、極端な場合は上昇することもある。対照群では120分まで有意の抑制をうけたのに対し、甲状腺機能亢進症では30分まで抑制されたのにとどまり、グルカゴンの抑制は不良であつた。一般に、二次性糖尿病においては、インスリン分泌そのものが低反応となることは少なく、正常ないし過剰反応を示すことが多く、インスリンの絶対値そのものでインスリンの作用が充分かどうかをみることは不適切であり、血糖値を加味して考慮

する方法がいくつか考えられているが、今回はその示標として $\Sigma\Delta\text{IRI}/\Sigma\Delta\text{BS}$ を、またグルカゴンについても $-\Sigma\Delta\text{IRG}/\Sigma\Delta\text{BS}$ を用いて検討した。

$\Sigma\Delta\text{IRI}/\Sigma\Delta\text{BS}$ は、O-GTTにおいて甲状腺機能亢進症では有意に低下しており、特に、境界型、糖尿病型を示す例ではその低下が著明であつた。このことは、インスリンの分泌低下を意味しており、本症にみられる耐糖能障害はインスリン不足によるものと考えられた。同様に、 $-\Sigma\Delta\text{IRG}/\Sigma\Delta\text{BS}$ も本症例では低下していた。糖尿病にみられる血糖上昇時のグルカゴン抑制反応の障害は、インスリンを投与することにより改善することから、血糖上昇時にみられるグルカゴン抑制には、十分なインスリンが必要と考えられ、この甲状腺機能亢進症にみられたグルカゴン抑制反応の障害は、インスリン不足により引き起こされた二次的現象の可能性が強いと思われた。

O-GTTにおけるインスリンやグルカゴン分泌は、腸管からの糖質吸収の問題や、経口負荷により惹起される各種消化管ホルモンの影響が加味されるため、純粋にブドウ糖に対するインスリン反応やグルカゴン反応を検討する場合には、これらの因子が除外できるIV-GTTの方が理解しやすい。IV-GTTでは、糖の消失率により耐糖能を判定するのが一般的であり、血糖の半減期より求めたK-値がその示標とされる。今回、甲状腺機能亢進症において、K-値の低下がみられ、なかでもO-GTT境界型例や糖尿病型例で有意の低下がみられたことから、甲状腺機能亢進症においても、糖代謝をみる場合O-GTTとIV-GTTがほぼ同様な意義を有していることが示された。甲状腺機能

亢進症において、K-値は正常者との間に差がみられなかつたという成績や²⁾¹⁷⁾、低下しているといつた成績³⁾¹⁰⁾がみられるが、K-値は、ブドー糖の注入速度により、その値や鋭敏度が異なると考えられており⁸⁾、全ての成績を同等に扱かうことはできない。この実験では、ブドー糖注入時間を30秒間としたが、糖消失率をみる場合には、短時間でのブドー糖急速注入がより鋭敏であり、有用性があるものと思われた。

IV-GTT におけるインスリン反応は、甲状腺機能亢進症において、対照群よりも高反応を示したが、血糖上昇も著しかつたため、 $\Sigma\Delta\text{IRI}/\Sigma\Delta\text{BS}$ でみると、O-GTT 糖尿病型例において著明な低値であつた。グルカゴン反応は、対照群とほぼ同様な抑制をうけ、絶対値では差がみられなかつたが、 $-\Sigma\Delta\text{IRG}/\Sigma\Delta\text{BS}$ は、O-GTT 境界型例、糖尿病型例で低値を示した。 $\Sigma\Delta\text{IRI}/\Sigma\Delta\text{BS}$ がほぼ正常に保たれている時には $-\Sigma\Delta\text{IRG}/\Sigma\Delta\text{BS}$ も正常に保たれており、 $\Sigma\Delta\text{IRI}/\Sigma\Delta\text{BS}$ の低下があれば、 $-\Sigma\Delta\text{IRG}/\Sigma\Delta\text{BS}$ も低下していることから、一次的なグルカゴン反応の障害があるというよりも、インスリン不足に基づく二次的なグルカゴン反応の障害が現われている可能性が、IV-GTT の結果からも推測された。

一般に、血糖値に比較したインスリン分泌は、O-GTT における方が IV-GTT におけるよりも高反応を示すといわれている²⁸⁾。しかし、甲状腺機能亢進症においては、IV-GTT での $\Sigma\Delta\text{IRI}/\Sigma\Delta\text{BS}$ が正常に保たれている例においても、O-GTT におけるそれは低下していた。O-GTT の時のインスリン分泌には、消化管ホルモンを介する分泌も重要な要因であるが²⁸⁾、甲状腺機能亢進症においては、消化管ホルモンの1つであるガストリンの過剰分泌も報告されているし¹⁾、また消化管機能にも正常者と異なつた態度が認められており¹⁶⁾、他の消化管ホルモンの分泌動態にも異常をきたしている可能性が充分考えられる。2例という少数例についてはではあるが、甲状腺機能低下症においては、IV-GTT によるグルカゴン抑制は良好であつたのに対し、O-GTT においてはグルカゴンの奇異上昇が認められた。グルカゴンには、膵グルカゴンと膵外グルカゴン(腸管グルカゴン)の2種類が知られており、膵グルカゴン特異抗体とされる 30 K 抗体を用いても両者の区別はできない。膵グルカゴンは膵A細胞より分泌され、ブドー糖刺激によりその分泌が抑制され、アルギニン刺激で分泌が促進される。一方、膵外グルカゴンは、消化管粘膜の分泌細胞より分泌され、食物摂取などによる消化管刺激やアルギニン刺激

で分泌が促進されるが、血糖刺激には反応しないとされている⁸⁾消化管ホルモンの1つである。IV-GTT によるグルカゴン抑制反応が良好であり、O-GTT でグルカゴンの奇異上昇をみたことは、膵外グルカゴンの過剰反応に由来するものと考えられ、甲状腺機能低下症においては、消化管ホルモンの1つである膵外グルカゴンの過剰反応が存在するものと思われた。膵外グルカゴンにもインスリン分泌促進作用があるが²⁹⁾、甲状腺機能低下症において膵外グルカゴンの過剰反応があれば、その逆の病態である甲状腺機能亢進症においても何らかの異常反応が生じている可能性も強く、いわゆる entero-insular axis の障害により、インスリン分泌に抑制的に作用している可能性もあり、そのため甲状腺機能亢進症において、O-GTT 時により強いインスリン分泌低下が生じていることも示唆されたが、今後、各種消化管ホルモン、特にインスリン分泌に強い影響力を持つ gastric inhibitory polypeptide (GIP) の分泌動態を検討する必要があるものと思われる。

甲状腺機能低下症において、IV-GTT におけるインスリン反応の頂値が、糖負荷後5分にみられるという遅延反応を示したが、症例数も少ないため、これがどのような意義を有しているかといつた点に関しては、今回検討できなかつた。

甲状腺機能異常症にみられる耐糖能障害やインスリン反応の異常は、原疾患を治療することによりすみやかに正常化する例が多く²⁾¹⁶⁾⁴⁰⁾、甲状腺ホルモン自体の直接的ないしは間接的な作用が強く推測されている。そこで、甲状腺ホルモンのインスリンおよびグルカゴン分泌におよぼす影響をみる目的で動物実験を行った。体重の変化、血清コレステロール値の変動および剖見所見より、今回の実験動物は満足のいくものであつたと考えられた。今回行つた摘出膵灌流実験法は、直接的に膵ラ島からのインスリンならびにグルカゴン分泌を経時的に観察できるという大きな利点を有する実験法であり、特に、ブドー糖刺激や、ブドー糖存在下におけるアルギニン刺激などにおいては、インスリン分泌は、貯蔵インスリンの放出によつて生じる第1相と、その後生合成されたインスリンの追加分泌によつて生じる第2相が観察されるのも大きな特長である。この第1相と第2相の意義については、未だ不明であるが、両者をあわせたインスリン分泌量が糖代謝に重要な役割を持つと考えられている。この灌流実験において、サイロキシン投与ラットでは、ブドー糖に対するインスリン分泌には著明な変化がみられなかつた。

つた。サイロキシン (600 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 投与ラットを用いた膵灌流実験において、ブドー糖に対するインスリン分泌の低反応を認め、サイロキシンの膵B細胞に対する直接的阻害作用を示唆した成績もあるが²⁴⁾²⁵⁾、この作用には、投与されたサイロキシン量が多いほど、ブドー糖に対するインスリン分泌も低下するといった容量依存関係が認められており²³⁾、今回投与したサイロキシン量が比較的少量であつたことから、灌流膵においてブドー糖に対するインスリン反応に大きな変化を与えなかつたのかもしれない。一方、IV-GTTでは、著明なインスリン分泌低下がみられた。サイロキシン投与動物を用いた *in vivo* の実験は少いが、ブドー糖に対するインスリン反応の低下を認めたとする成績があり²⁶⁾、著者の成績もその報告と一致するものであつた。肥満において、ブドー糖に対するインスリン反応が亢進することはよく知られているが、同時にアルギニンに対するインスリン反応も増強するため³⁷⁾、サイロキシン投与ラットにみられた IV-GTT 時のインスリン低反応が、体重差により生じたものとは考えられなかつた。サイロキシン投与ラットにおいて IV-GTT における K-値には変化がみられなかつたものの、空腹時血糖値の有意な上昇がみられたことから、サイロキシンの催糖尿病作用が示唆され、その原因としてインスリン分泌低下が今回の成績より考えられた。

in vitro においてインスリン反応に著明な差がみられず *in vivo* において低反応がみられたことから、サイロキシン投与により生じた生体での各種ホルモンの分泌異常など、特に甲状腺機能亢進症で報告のみられるカテコールアミンの過剰分泌²²⁾などにより、インスリン分泌を抑制した可能性が強く考えられた。

TSH 投与ラットにおいては、体重や血清コレステロール値に著明な変動がみられなかつたことより、非常に軽微な甲状腺ホルモン過剰状態にあつたものと推測されるが、ブドー糖に対するインスリン反応は *in vivo* および *in vitro* においてサイロキシン投与ラットにみられたそれとほぼ同様であつた。TSH は、直接的に膵B細胞に作用し cyclic-AMP を増加させインスリン分泌を促進するという成績²⁷⁾から、サイロキシン投与ラットにみられる IV-GTT 時のインスリン低反応を、TSH の抑制にもとづくとする推測もあるが、甲状腺ホルモンの過剰状態が、TSH に関係なく IV-GTT 時のインスリン分泌低下の原因であることが、今回の実験により明らかにされた。

甲状腺摘出動物における IV-GTT 時のインスリン反応には、高反応³⁶⁾から低反応²¹⁾まで報告があり、一

定の見解は得られていないが、今回甲状腺摘出ラットにおいては、ブドー糖に対するインスリン反応は、灌流実験では著明な変化がみられず IV-GTT において過剰反応がみられた。この時、血糖の上昇も著しかつたが、K-値および空腹時血糖には対照群との間に差がみられなかつたため、甲状腺ホルモン欠乏状態での催糖尿病作用は、はつきりしなかつた。

アルギニン刺激に対するインスリン反応そのものは、直接的に糖代謝には関係を持たないが、ブドー糖に対するインスリン分泌と異なつた機序で生じると考えられており¹¹⁾³³⁾、膵B細胞の機能をみる場合欠かせない検査と思われる。膵灌流実験において、アルギニン刺激に対するインスリン反応は、サイロキシン投与ラット、TSH 投与ラットおよび甲状腺摘出ラットいづれにおいても著明な変化はみられなかつたが、ATT においては、サイロキシン投与ラットでインスリンの過剰分泌が、甲状腺摘出ラットでインスリンの低反応がみられたことより、甲状腺ホルモンはアルギニン刺激に対するインスリン分泌に促進的に作用することが示唆された。ブドー糖刺激に対するインスリン反応とアルギニン刺激に対するそれが全く逆の動態を示した点についての説明は困難であるが、甲状腺機能亢進症においては、カテコールアミンの過剰分泌だけでなく、インスリン分泌に促進的に作用するコーチゾールや ACTH の過剰分泌¹⁵⁾³⁴⁾も報告されていることなどから、サイロキシン投与により生じた代謝亢進にもとづく、これらホルモン分泌動態の異常などが複雑にからみあつて、このような結果が得られたものと推察される。また TSH 投与ラットにおいて ATT 時のインスリン反応に異常がみられなかつたことから、甲状腺ホルモンの作用は、ブドー糖に対するインスリン分泌により強く影響するものと思われた。

ヒトの甲状腺機能亢進症においても、ブドー糖に対するインスリン分泌は、絶対値でみた場合正常ないし高反応を示す例が多いが、アルギニンに対するそれは低反応が認められており¹⁹⁾³⁸⁾、ブドー糖とアルギニンに対するインスリン反応の異なることが認められている。今回のサイロキシン投与ラットにおいても前述のごとく、ブドー糖とアルギニンに対するインスリン反応は逆の分泌動態を示したが、その結果はヒトの甲状腺機能亢進症にみられるそれとは全く相反するものであつた。この原因としては、種差による相違、あるいは甲状腺機能亢進症とサイロキシン投与ラットの相違、すなわち、実験動物では単に血中甲状腺ホルモンレベルを高めたにすぎないのに対し、甲状腺機能亢進

症では血中甲状腺ホルモンは高値をとるが、その発症原因や病態は複雑であり、単にサイロキシンを投与しても同様な病態が作り出せないといった点が考慮されなければならない。しかし、いままでのところブドー糖とアルギニンに対するインスリン反応に相反した影響を与えることが証明されたのは、今回の甲状腺ホルモンだけであり、ヒトの甲状腺機能亢進症にみられるインスリン反応にも甲状腺ホルモンの関与が強いものと推測される。

グルカゴン反応におよぼす甲状腺ホルモンの影響はほとんど知られていないが、著者の成績では、サイロキシン投与ラット、TSH 投与ラットおよび甲状腺摘出ラットのいずれにおいても、ブドー糖に対する反応は *in vivo* および *in vitro* において著明な変化は認められなかつた。アルギニン刺激に対する反応でも、灌流実験では3群ともに大きな変動はみられなかつたが、甲状腺摘出ラットでの ATT において、アルギニン注入中止後も上昇するという過剰反応が認められ、ヒトの甲状腺機能低下症における ATT 時のグルカゴン過剰反応を認めた報告³⁸⁾と一致する成績であつた。thyrotropin releasing hormone (TRH) は、ブドー糖やアルギニン刺激に対するインスリン反応には影響しないが、アルギニン刺激に対するグルカゴン反応を増強させるというラット摘出腺灌流実験による成績³¹⁾もあり、甲状腺摘出ラットに生じた TRH の過剰分泌により、ATT 時に膵グルカゴンの過剰反応がみられたという可能性も考えられるし、また、TRH は、ラット膵ラ島内にも高濃度に存在しており³⁰⁾、甲状腺摘出により TRH の分泌が増強されるならば、ラ島内の TRH も増加することが予想され、膵灌流実験においてもグルカゴンの過剰分泌が引き起こされる可能性もあるが、今回それが認められなかつたことより、ATT 時のグルカゴン過剰分泌には、TRH の影響はなく、膵外グルカゴンが過剰反応を示したという可能性も考えられる。いずれが原因でグルカゴンの過剰反応が生じたかは明らかでないが、TRH に関する知見も今のところ少なく、今後の検討が必要なものと思われる。

以上より、甲状腺機能亢進症にみられる耐糖能障害は、ブドー糖に対するインスリン分泌の低下が主原因と考えられ、グルカゴンの関与は少ないものと思われた。また甲状腺ホルモン自体は、膵A、B細胞に対する直接作用は少なく、生体に引き起こした二次的な変化により、ブドー糖に対するインスリン分泌を抑制し、ひいては催糖尿病作用を有することが示唆された

が、甲状腺ホルモン欠乏状態における催糖尿病作用については明確な結論は出し得なかつた。

総 括

甲状腺機能異常症および甲状腺ホルモン自体の耐糖能ならびに膵内分泌機能におよぼす影響を、臨床例およびラットを用いた動物実験により検討し、以下の結論を得た。

1. 臨床例において
 - (1) 甲状腺機能亢進症にみられる耐糖能障害の主要原因は、ブドー糖に対するインスリン分泌の低下であり、グルカゴンの関与は少ない。
 - (2) 耐糖能をみる場合、甲状腺機能亢進症においても、O-GTT と IV-GTT はほぼ同様な意義を有する。
 - (3) 甲状腺機能低下症には、膵外グルカゴンの過剰分泌が認められる。
2. 動物実験において
 - (1) 甲状腺ホルモンは、膵B細胞に対する直接作用は少ないが、生体に引き起こした二次的な変化により、アルギニンに対するインスリン反応を増強させ、一方ブドー糖に対するインスリン反応を抑制することにより催糖尿病作用を有する。
 - (2) 甲状腺ホルモンは、膵A細胞に対する直接作用はほとんどないが、欠乏状態において生体にグルカゴンの過剰分泌をもたらす。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導および御校閲を賜つた恩師真柴裕人教授に心からの謝意を捧げるとともに、直接御指導を戴いた安東良博講師に深甚なる謝意を表します。

本論文の一部は、第21回日本糖尿病学会総会および第52回日本内分泌学会総会において発表した。

文 献

- 1) 秋山俊夫, 岸本幸彦, 三崎盛治, 岡崎 通, 宮地一馬: 甲状腺機能亢進時における胃液酸分泌抑制および高ガストリン血症のメカニズムについて. 日本内分泌学会雑誌 **55**, 560, 1979.
- 2) Amatuzio, D.S., Schultz, A.L., Vanderbilt, M.J., Rames, E.D. and Nesbitt, S.: The effect of epinephrine, insulin, and hyperthyroidism on the rapid intravenous glucose tolerance test. *J. Clin. Invest.* **33**, 97-102, 1954.

- 3) Andersen, O.O., Friis, T. and Ottesen, B.: Glucose tolerance and insulin secretion in hyperthyroidism. *Acta Endocrinologica* **84**, 576-587, 1977.
- 4) Andreani, D., Fallucca, F., Tamburrano, G., Iavicoli, M. and Menziger, G.: Insulin, glucagon and growth hormone in primary adult myxoedema. *Diabetologia* **10**, 7-23, 1974.
- 5) Andreani, D., Menziger, G., Fallucca, F., Alberti, G., Tambuzzano, G. and Cassano, C.: Insulin levels in thyrotoxicosis and primary myxoedema. *Diabetologia* **6**, 1-7, 1970.
- 6) Blazquez, E., Munoz-Barragan, L., Patton, G.S., Orci, L., Dobbs, R.E. and Unger, R.H.: Gastric A-cell function in insulin-deprived depancreatized dogs. *Endocrinology* **99**, 1182-1188, 1976.
- 7) Brown, J.C. and Otte, S.C.: Gastrointestinal hormones and the control of insulin secretion. *Diabetes* **27**, 782-789, 1978.
- 8) Chen, M. and Porte, D.: The effect of rate and dose of glucose infusion on the acute insulin response in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **42**, 1168-1175, 1976.
- 9) Dieterle, P., Botterman, P., Landgraf, R., Schwarz, K. und Scriba, P.C.: Der Kohlenhydratstoffwechsel bei Schilddrüsenfunktionsstörungen. *Med. Klin.* **64**, 489-495, 1969.
- 10) Doar, J.W.H., Stamp, T.C.B., Wynn, V., Path, F.C. and Audhya, T.K.: Effects of oral and intravenous glucose loading in thyrotoxicosis. *Diabetes* **18**, 633-639, 1969.
- 11) Gerich, J.E., Charles, M.A. and Grodsky, G.M.: Characterization of the effects of arginine and glucose on glucagon and insulin release from the perfused rat pancreas. *J. Clin. Invest.* **54**, 833-841, 1974.
- 12) Grodsky, G. M., Bates, A. A., Bennett, L.L., Vcella, C., McWilliams, N.B. and Smith, D.F.: Effects of carbohydrates on secretion of insulin from isolated rat pancreas. *Am. J. Physiol.* **205**, 638-644, 1963.
- 13) Hales, C.N. and Hyams, D.E.: Plasma concentrations of glucose, nonesterified fatty acid, and insulin during oral glucose tolerance tests in thyrotoxicosis. *Lancet* **II**, 69-71, 1964.
- 14) Hecht, A. and Gershberg, H.: Diabetes mellitus and primary hypothyroidism. *Metabolism* **17**, 108-113, 1968.
- 15) Hilton, J.G., Black, W.C., Athos, W., McHugh, B. and Westermann, C.D.: Increased ACTH-like activity in plasma of patients with thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **22**, 900-905, 1962.
- 16) Holdsworth, C.D. and Besser, G.M.: Influence of gastric emptying-rate and of insulin response on oral glucose tolerance in thyroid disease. *Lancet* **I**, 700-702, 1968.
- 17) 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について. *日本内分泌学会雑誌* **47**, 291-297, 1971.
- 18) 池田 匡: グルカゴンの測定法とその臨床的意義. *臨床病理* **23**, 856-859, 1975.
- 19) Imura, H., Seino, Y., Ikeda, M., Taminato, T., Miyamoto, Y. and Goto, Y.: Impaired plasma insulin response to arginine in hyperthyroidism: Important role of the rise of blood glucose in the second phase of insulin release induced by arginine. *Diabetes* **25**, 961-968, 1976.
- 20) Jackson, I. M. D., Prentice, C. R. M. and Mckiddie, M. T.: The effect of hypothyroidism on glucose tolerance and insulin metabolism. *J. Endocrinol.* **47**, 257-258, 1970.
- 21) Katsilambros, N., Ziegler, R., Schatz, H., Hinz, M., Maier, V. and Pfeiffer, E.F.: Intravenous glucose tolerance and insulin secretion in the rat after thyroidectomy. *Horm. Metab. Res.* **4**, 377-379, 1972.
- 22) 木村 武, 井上一彦, 安達敏昭, 及川量平, 勝又厚: 甲状腺機能亢進症における尿中カテコールアミンに関する研究. *日本内分泌学会雑誌* **44**,

- 1222-1231, 1968.
- 23) Lenzen, S.: Dose-response studies on the inhibitory effect of thyroid hormones on insulin secretion in the rat. *Metabolism* **27**, 81-88, 1978.
- 24) Lenzen, S., Joost, H.G. and Hasselblatt, A.: Thyroid function and insulin secretion from the perfused pancreas in the rat. *Endocrinology* **99**, 125-129, 1976.
- 25) Lenzen, S., Panten, V. and Hasselblatt, A.: Thyroxine treatment and insulin secretion in the rat. *Diabetologia* **11**, 49-55, 1975.
- 26) 馬淵 宏, 牧 羊, 白崎修一, 斉藤和哉, 得田 与夫, 大月 五: 甲状腺機能亢進症における糖代謝異常に関する検討 —50 g O-GTT 時の血中 IRI, FFA の変動— *糖尿病* **16**, 300-307, 1973.
- 27) Malaisse, W., Malaisse-Lagae, F. and Mayhew, D.: A possible role for the adenylyl cyclase system in insulin secretion. *J. Clin. Invest.* **46**, 1724-1734, 1967.
- 28) McIntyre, N., Holdsworth, C.D. and Turner, D.S.: Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **25**, 1317-1324, 1965.
- 29) Moody, A.G., Markussen, J., Schaich-Fries, A., Steenstrup, C., Sundby, F., Malaisse, W. and Malaisse-Lagae, F.: The insulin releasing activities of extracts of pork intestine. *Diabetologia* **6**, 135, 1970.
- 30) Morley, J.E., Garvin, T.J., Pekary, A.E. and Hershman, J.M.: Thyrotropin releasing hormone in the gastrointestinal tract. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **79**, 314, 1977.
- 31) Morley, J.E., Levin, S.R., Pehlevanian, M., Adachi, R., Pekary, A.E. and Hershman, J.M.: The effect of thyrotropin-releasing hormone on the endocrine pancreas. *Endocrinology* **104**, 137-139, 1979.
- 32) 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**, 50-57, 1971.
- 33) Pagliara, A.S., Stillings, S.N., Hover, B., Martin, D.M. and Matschinsky, F.M.: Glucose modulation of amino acid-induced glucagon and insulin release in the isolated perfused rat pancreas. *J. Clin. Invest.* **54**, 819-832, 1974.
- 34) Peterson, R.E.: The influence of the thyroid on adrenal cortical function. *J. Clin. Invest.* **37**, 736-743, 1958.
- 35) Renauld, A., Pinto, R.C., Sverdlik, R.C. and Foglia, V.G.: Studies on the effect of hyperthyroidism on the insulin response to hyperglycemia in the dog. *Horm. Metab. Res.* **3**, 247-251, 1971.
- 36) Renauld, A., Sverdlik, R.C., Andrade, L. L. and Rodriguez, R.R.: Studies on the effect of thyroxine replacement therapy on the increased insulin response to hyperglycemia in the thyroidectomized dog. *Horm. Metab. Res.* **4**, 373-376, 1972.
- 37) Schade, D.S. and Eaton, R.P.: Role of insulin and glucagon in obesity. *Diabetes* **23**, 657-661, 1974.
- 38) 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.
- 39) 清野 裕, 田港朝彦, 後藤康生, 倉八博之, 桜井英雄, 中根憲一, 池田正毅, 井村裕夫: 各種内分泌疾患, 肝疾患, 肥満症におけるアルギニン負荷時の降グルカゴンならびにインスリン反応. *糖尿病* **18**, 121-128, 1975.
- 40) Wajchenberg, B.L., Cesar, F.P., Leme, C.E., Souza, I.T., Pieroni, R.R. and Matter, E.: Carbohydrate metabolism in thyrotoxicosis: Studies on insulin secretion before and after remission from the hyperthyroid state. *Horm. Metab. Res.* **10**, 294-299, 1978.
- 41) 八幡三喜男, 井村裕夫, 森田 昂, 井上道彦, 平川敬二, 中川 毅, 桜井英雄, 池田正毅, 森本昌親, 加藤 譲: 甲状腺疾患と糖尿病. *日本臨床* **26**, 31-36, 1968.

ABSTRACT

Clinical and experimental studies on the effect of thyroid hormone on endocrine pancreas

Tadasu IKEDA

Department of Internal Medicine, Tottori University School of Medicine, Yonago, Japan

In order to estimate the effect of thyroid hormone on endocrine pancreatic functions, the levels of serum insulin and plasma glucagon in oral glucose tolerance test (O-GTT) and intravenous glucose tolerance test (IV-GTT) were measured in twenty patients with hyperthyroidism and two patients with hypothyroidism, and the dynamics of insulin and glucagon in IV-GTT, arginine tolerance test (ATT) and perfusion study of isolated pancreas in the rats with experimentally induced various thyroid dysfunctions were investigated.

The following results were obtained in the clinical studies :

1. Insulin secretion and glucagon suppression in response to glucose were impaired in the patients with hyperthyroidism.
2. Excessive extra-pancreatic glucagon response to O-GTT was observed in the

patients with hypothyroidism.

3. O-GTT and IV-GTT had the same significance to examine glucose tolerance in hyperthyroidism.

And in the experimental studies :

1. Insulin and glucagon releases from isolated, perfused pancreas of the rats with thyroid dysfunctions were not changed.
2. In the thyroxine-treated rat, decrease in glucose-induced insulin secretion, elevation of fasting blood sugar levels and increase in arginine-induced insulin release were observed, but glucagon secretion was not changed.
3. In the thyroidectomized rat, increase in glucose-induced insulin release, increase in arginine-induced glucagon secretion and decrease in arginine-induced insulin release were observed, but glucose intolerance was not occurred.

These results suggest that thyroid hormone has no direct effect on pancreatic A and B cells, but has a diabetogenic effect through the suppression of glucose-induced insulin release, and that glucagon has no influence on glucose tolerance in thyroid dysfunctions.

受付 (1979-11-8)