

# バセドウ病の治療前後における血糖, インシュリン および赤血球 insulin receptor に関する研究

小 宮 一 郎

信州大学医学部附属順応医学研究施設順応内科学教室  
(主任: 山田隆司教授)

## Studies on Blood Sugar, Serum Insulin and Insulin Receptor of Red Blood Cells before and after Antithyroid Drug Therapy in Patients with Graves' Disease

Ichiro KOMIYA

*Department of Medicine, Institute of Adaptation Medicine,  
Shinshu University School of Medicine  
(Director: Prof. Takashi YAMADA)*

In an attempt to elucidate the mechanisms of glucose intolerance in patients with Graves' disease, blood sugar and insulin-response were measured prior to and following 50 g oral glucose administration in 245 patients with Graves' disease. Twelve subjects with alimentary hyperglycemia due to gastrectomy and 112 normal subjects were also investigated for comparison. Red blood cell insulin binding capacity and affinity were measured.

Although insulin secretion was not significantly impaired, the potentiality of blood sugar disposal decreased progressively with age in normal subjects. Thus,  $\Sigma$  insulin/ $\Sigma$  blood sugar decreased progressively, suggesting age-related insulin resistance. This age-related insulin resistance was due, at least in part, to age-related decrease in insulin binding capacity.

In patients with Graves' disease, the abnormality of blood sugar became more remarkable with age. Such glucose intolerance was found even when their serum thyroxine ( $T_4$ ) and triiodothyronine ( $T_3$ ) concentrations were reduced to the levels slightly above normal. The insulin response on oral administration of 50 g glucose was hyperreactive in young untreated patients whereas the age-related decrease in insulin secretion was not found in subjects with alimentary hyperglycemia due to gastrectomy. Age-related decrease in insulin binding capacity was more marked in patients with Graves' disease than in normal subjects. After the normalization of serum  $T_4$  and  $T_3$  by antithyroid drugs in patients with Graves' disease, insulin response decreased significantly in young but not in old patients. These results suggest that age-related abnormality of glucose intolerance is magnified in untreated patients with Graves' disease by excess amounts of  $T_4$  and  $T_3$ , which decrease insulin binding capacity and insulin secretion. *Shinshu Med. J.*, 30: 99-109, 1982  
(Received for publication October 9, 1981)

**Key Words**: Graves' disease, glucose intolerance, insulin binding capacity, alimentary hyperglycemia

バセドウ病, 耐糖能異常, インシュリン結合能, 食餌性過血糖

## I 緒 言

未治療バセドウ病患者に糖代謝異常のみられることは、広く知られており<sup>1)-3)</sup>、一般に腸管よりの糖吸収増加によるものと考えられてきた<sup>4)</sup>。このため食事後高血糖、尿糖がみられ、時に糖尿病患者と区別の困難な場合がある。さらにバセドウ病患者において、短時間の絶食により、ケトosisを生じやすく、また体重減少の著しい点は糖尿病患者の変化と一見類似している事柄である<sup>5)</sup>。

このような理由から、バセドウ病患者にみられる糖代謝異常は、糖尿病と誤診され、食餌制限、経口糖尿病剤投与、インスリン投与の行われることが少なくない。我々は先の報告において<sup>6)</sup>、バセドウ病患者の糖代謝異常は加齢とともに増悪し、この一部は加齢によるインスリン分泌不足によることを報告した。しかし、インスリン分泌不足に加え、このような糖代謝異常にどのような因子が更に関与するものか、現在のところ不明である。また、バセドウ病の治療により、糖代謝異常がどのように改善し、インスリン分泌が改善するものかも不明である。

このような一連の問題を解明し、バセドウ病患者の糖代謝異常に正しい対処を行うため研究を行った。

## II 対象および方法

245名のバセドウ病患者、12名の胃切除後高血糖を有する者、および112名の正常者を年齢により5群に分けた。いずれの患者も、身長、体重を測定し、理想体重を算出し、肥満者は統計から除外した。バセドウ病の診断は臨床症状に加え、甲状腺ヨード摂取率(4時間値)、血中  $T_4$ 、 $T_3$  濃度、TRH 負荷後の TSH 濃度などから行われた。血中  $T_4$ 、 $T_3$ 、TSH 濃度はいずれも市販の radioimmunoassay (RIA) キット(ダイナボット社製)を用いて測定した。血中  $T_4$ 、 $T_3$ 、TSH の正常基礎値はそれぞれ  $4.5 \sim 11.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、 $90 \sim 180 \text{ng}/\text{dl}$ 、および  $0 \sim 10 \mu\text{U}/\text{ml}$  である<sup>7)</sup>。バセドウ病患者、胃切除後高血糖を有する患者および正常者は、一週間にわたり暴飲暴食は控えるように指導した。これらの人々に早朝空腹時50gのブドウ糖を経口的に負荷し、以後すでに発表した方法<sup>6)</sup>にしたがひ、採血を行った。血液は2分し、その一部を、オートアナライザー法により血糖を測定した。ほかの一部は遠沈し血清を分離し、RIAによるホルモン測定まで  $-20^\circ\text{C}$  に保存した。メチマゾールによる治療(初回投与量30

mg、以後症状により漸減)により eumetabolic ( $T_4$ 、 $T_3$  の正常化)になった87名のバセドウ病患者については前記の測定を繰り返して実施し、比較検討を行った。

また、8名の未治療バセドウ病患者と8名の正常者に対して、新鮮赤血球を用い insulin receptor に関して検討を加えた。すなわち Gambhir ら<sup>8)</sup>の方法にしたがひ、ヘパリンにて採血した新鮮血を遠沈(500×g)により赤血球を分離し、生理的食塩水にて2回、buffer A (tris-methylamine 50mM, 4-2-hydroxyethyl-1-piperazineethanesulfonic acid 50mM,  $\text{MgCl}_2$  50mM, KCl 5mM, 0.1% BSA (Sigma), pH 7.4, 286mOsm.)にて1回洗浄後、buffer Aにて  $400 \times 10^4 \pm 20 \times 10^4$  cells/mm<sup>3</sup> の赤血球浮遊液を作製した。

また、Novo 社の porcine monocomponent insulin を用いて、chloramine T 法により Iodination を行った。すなわち cold insulin  $10 \mu\text{g}$ 、 $\text{Na}^{125}\text{I}$  1mCi、5mg/ml の chloramine T  $20 \mu\text{l}$  を 0.3M の sodium phosphate buffer 100ml 中にて混和し、30秒後 10mg/ml の sodium metabisulfite  $20 \mu\text{l}$  を加えて反応を止め、その後、 $4^\circ\text{C}$  下に 0.03M の sodium phosphate buffer にて洗浄した Sephadex G25 (medium) にてヨードとインスリンを分離し、ついで Sephadex G50 (medium) にて insulin monomer のピークを抽出した。specific activity はおよそ 100Ci/g であった。赤血球浮遊液  $400 \mu\text{l}$  (赤血球  $3.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ )、 $25 \mu\text{l}$  の  $^{125}\text{I}$ -インスリン、 $50 \mu\text{l}$  の各種濃度のインスリン(最終濃度  $0 \sim 10^4 \text{ng}/\text{ml}$ )、 $25 \mu\text{l}$  の buffer A を混じ、 $15^\circ\text{C}$  にて2時間インキュベートした。インキュベート後  $500 \mu\text{l}$  の buffer A と  $500 \mu\text{l}$  の dibutyl phthalate を加え、 $4^\circ\text{C}$  で10分間遠沈(2500rpm)し、上清をパスツールピペットにて吸引除去し、ペレットに含まれる放射能をガンマカウンターにて測定した。なお、specific binding の算出にあたっては、cold insulin 濃度  $10^4 \text{ng}/\text{ml}$  での binding を non-specific binding とし、これを差し引いた。さらにこの displacement curve により得られた値より、Scatchard plot<sup>9)</sup> を描き、affinity constant、および binding capacity<sup>10)</sup> を求め、さらに  $\frac{\text{binding capacity}}{\text{赤血球濃度}} \times 6.03 \times 10^{23}$  の式<sup>8)</sup>から、赤血球1個あたりの receptor 数を算出した。

有意差の検定は Student's  $t$  検定により p 値が 0.05 未満の場合有意とした。

Ⅲ 成 績

実験1 未治療バセドウ病患者における糖負荷前後の血糖および IRI の変動

245名のバセドウ病患者を5群に分け(H-A 群10~20才, H-B 群21~30才, H-C 群31~40才, H-D 群41~50才, H-E 群51才以上), それぞれに糖負荷を行い, 血糖および IRI を測定した結果は Fig. 1 に示した。

空腹時血糖は, 年齢による差をほとんど認めなかつ

た (Fig. 1 白丸)。負荷後の血糖最高値は若年者においては30分後にみられるが, 加齢とともに変化し, H-E 群では60分後に最高値となった。また, 各群の最高値は明らかに加齢とともに増加した。抗甲状腺剤治療後に eumetabolic となった87名について糖負荷を実施すると 各群とも未治療群に比して血糖値の明らかな改善がみられた (Fig. 1 黒丸)。血糖の最高値は50才以上の群でも30分後にみられるが, その値は治療前に比べ明らかに低下していた。

これらの患者における IRI 値は Fig. 2 のごとくで

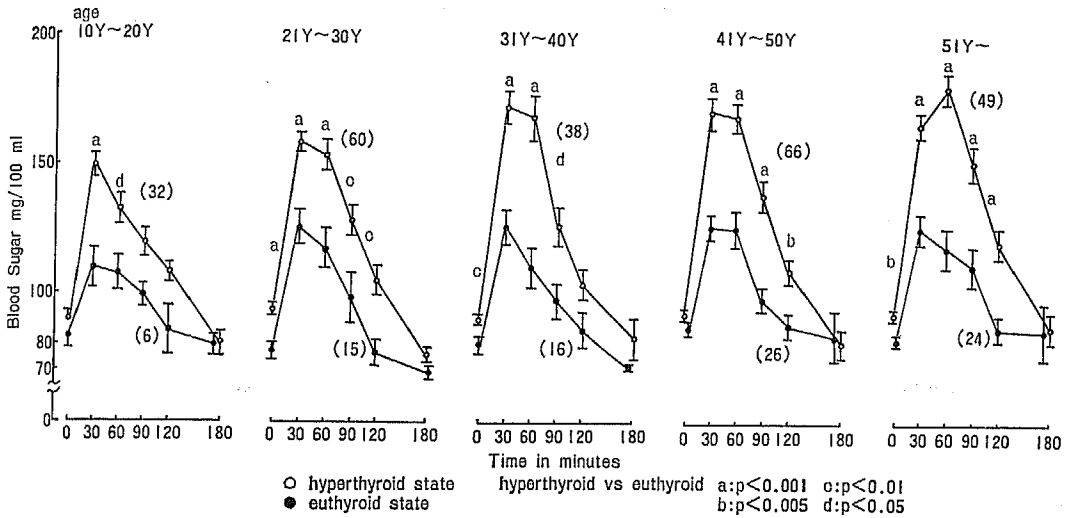


Fig. 1. Age-related glucose intolerance in untreated hyperthyroid patients. Circles and vertical bars indicate mean±SE. ( ) indicate the number of patients used.

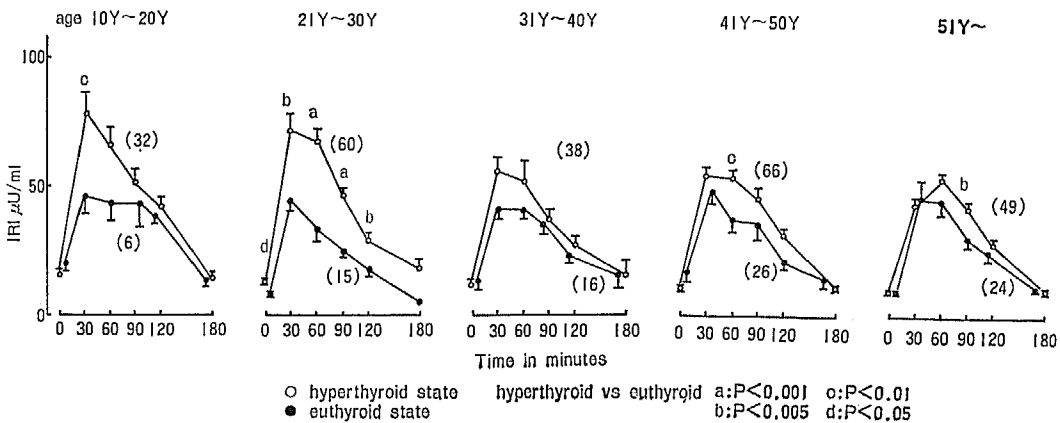


Fig. 2. Age-related secretion of insulin in response to glucose. Circles and vertical bars indicate mean±SE.

ある。IRI の基礎値は加齢とともにわずかながら減少した。糖負荷後 IRI の上昇がみられ、その最高値は若年者において30分後に、高齢者においては60分後にみられた。IRI の最高値は加齢とともに明らかに減少した。治療により eumetabolic になると、若年者群では、未治療時に比して IRI の有意な減少がみられたが、加齢とともに減少の程度は低下し、H-E 群では治療前後に有意差は認められなかった。

糖負荷後の血糖および IRI 相対的關係を比較するために Fig. 1 および Fig. 2 により、各時間の血糖値と IRI 値を基礎値以上の面積として計算し（以下、 $\Sigma BS$ ,  $\Sigma IRI$  と表す）、さらに  $\Sigma IRI/\Sigma BS$  を求めた。

未治療時の  $\Sigma BS$  は年令とともに増加し、治療によりこれは有意に減少したが、依然年令とともに増加がみられた。一方、未治療群の  $\Sigma IRI$  は加齢とともに低下した。治療後各群とも  $\Sigma IRI$  は減少したが、若年者群を除くと、ほかの群の間に有意差は認められなかった。したがって  $\Sigma IRI/\Sigma BS$  は未治療群、治療後群とも年令に伴って低下した。

### 実験 2 治療経過中における糖負荷前後の血糖および IRI の変動

40才以上のバセドウ病患者の6名について、未治療

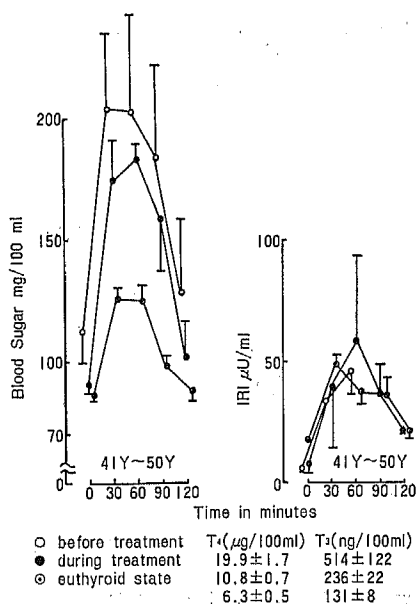


Fig. 3. Blood sugar and insulin concentrations during antithyroid drug therapy. Circles and vertical bars indicate mean  $\pm$  SE.

時、治療時 T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> の軽度高値の条件下、および完全な eumetabolic な条件下で繰り返し糖負荷試験を行い、血糖および IRI の変動を比較した。Fig. 3 に示したごとく、未治療時には明らかに血糖の上昇がみられ、軽度 T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> の高値時においても著しい血糖の上昇がみられている。ところが eumetabolic の状態下では、血糖はほぼ正常の値を示した。IRI はこのいずれの時期においても、ほとんど変化を示さなかった。

### 実験 3 正常者における糖負荷前後の血糖および IRI の変動

112名の正常者を年令にしたがい5群に分けた(C-A群10~20才, C-B群21~30才, C-C群31~40才, C-D群41~50才, C-E群51才以上)。50gの糖負荷前後の血糖および IRI を Fig. 4 および Fig. 5 に示した。比較のためバセドウ病患者の成績もあわせて記入した。

空腹時血糖は加齢による上昇傾向を示さなかった。糖負荷後血糖は上昇するが、最高値はいずれの群においても30分後にみられ、その値は年令とともに増加した (Fig. 4 白丸)。しかし、eumetabolic となったバセドウ病患者との間には差は認められなかった。 $\Sigma BS$  は年令とともに増加した。ここでもまた、正常者の  $\Sigma BS$  と eumetabolic となったバセドウ病患者の  $\Sigma BS$  との間に差はみられなかった (Table 1)。IRI は糖負荷後30分でピークに達し、その値は年令とともに軽度ながら減少を示した (Fig. 5 白丸)。やはり、正常者と eumetabolic となったバセドウ病患者との間に有意差はなかった。 $\Sigma IRI$  を求めると、正常者の各年令の間に有意な差はなく、また、eumetabolic となったバセドウ病患者との間にも差は認められなかった (Table 1)。したがって  $\Sigma IRI/\Sigma BS$  は年令とともに減少したが、正常者群と eumetabolic となったバセドウ病患者との間に差はみられなかった。

### 実験 4 胃切除後高血糖を示す患者の糖負荷前後の血糖および IRI の変動

胃切除後高血糖を示す12名の51才以上の患者に糖負荷を実施し、血糖および IRI を調べた (Fig. 6 および Table 1)。これと比較のため未治療バセドウ病患者における値、および正常者における値も併記した。Fig. 6 に示すごとく、糖負荷後高血糖がみられるが、バセドウ患者に比べ、早期に発現し、早期に減少した。一方 IRI は胃切除後群で明らかな増加がみられ、未治療バセドウ病患者との間に有意な差がみられた。

甲状腺機能亢進症における耐糖能の異常

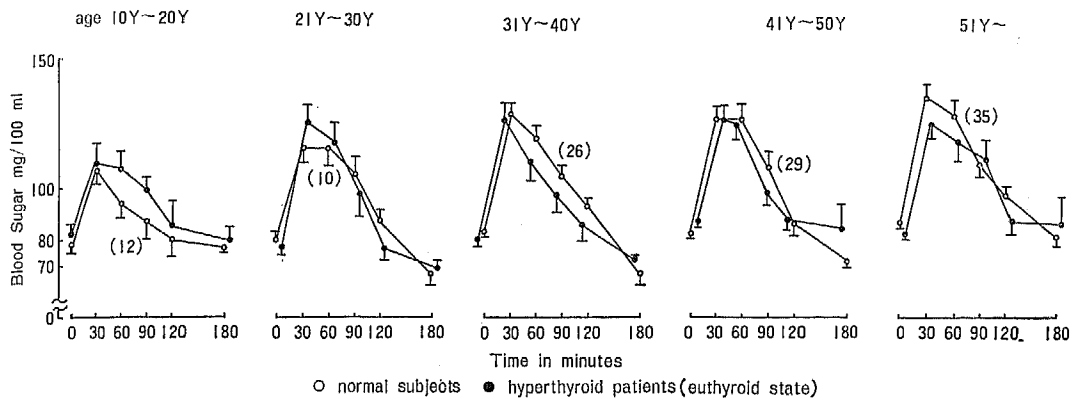


Fig. 4. Age-related glucose intolerance in normal subjects. Circles and vertical bars indicate mean  $\pm$  SE. ( ) indicate the number of subjects.

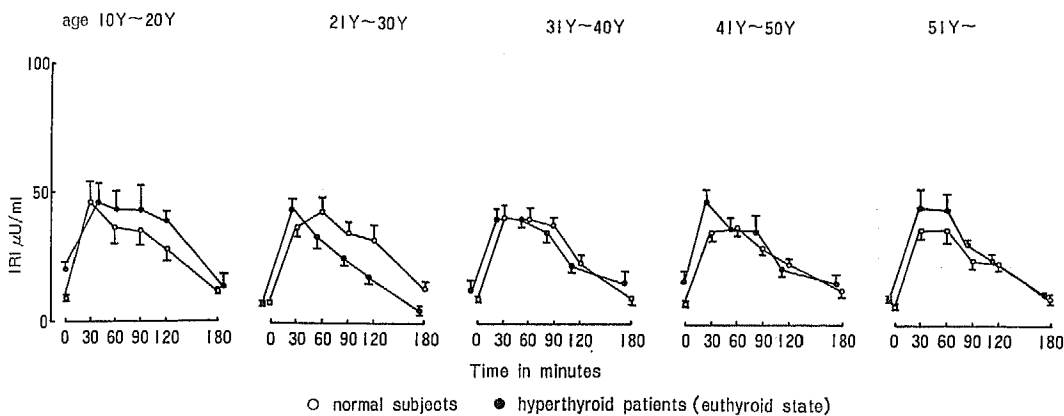


Fig. 5. Age-related secretion of insulin in response to glucose in normal subjects. Circles and vertical bars indicate mean  $\pm$  SE.

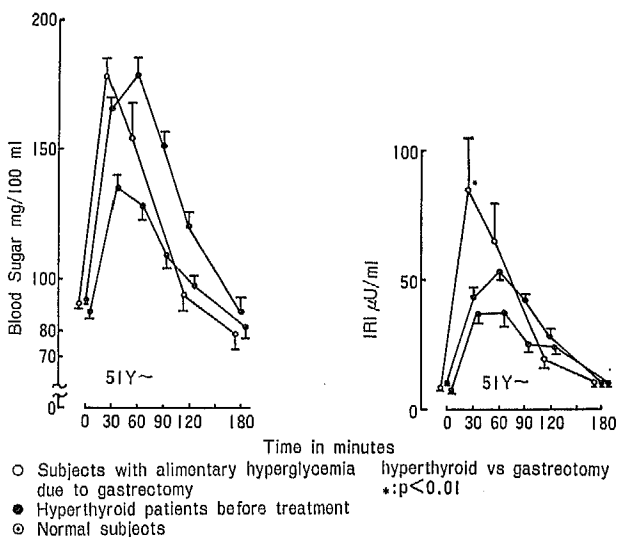


Fig. 6. Blood sugar and insulin concentration in subjects with alimentary hyperglycemia due to gastrectomy. Circles and vertical bars indicate mean  $\pm$  SE.

Table 1. Effect of aging on blood sugar and serum IRI concentration before and after administration of 50g of glucose orally

Group	Age	No. of subjects	Serum T <sub>4</sub> μg/100ml	Serum T <sub>3</sub> ng/100ml	Blood sugar fasting mg/ml	Blood sugar peak mg/ml	IRI fasting μU/ml	IRI peak μU/ml	ΣBS	ΣIRI	$\frac{\Sigma IRI}{\Sigma BS}$
<b>A. Control subjects</b>											
C-A	10-20	12	7.4±0.9*	118±11	78±3	107±6	9±1	37±6	84±16	107±17	1.40±0.24
C-B	21-30	10	7.0±0.8	115±11	80±3	116±8	8±1	43±6	111±17	119±22	1.38±0.22
C-C	31-40	26	7.8±0.4	128±9	83±2	128±5	10±1	41±5	147±17	110±11	0.93±0.12
C-D	41-50	29	7.6±0.5	117±7	82±2	126±5	8±1	38±4	140±18	96±12	0.85±0.11
C-E	51-	35	7.7±0.6	130±12	87±3	135±5	7±1	37±4	166±15	101±12	0.73±0.09
<b>B. Hyperthyroid patients before treatment</b>											
H-A	10-20	32	17.3±0.9	406±44	89±3	149±5	16±2	78±8	163±23	170±22	1.18±0.10
H-B	21-30	60	18.0±0.9	550±31	93±2	158±4	13±1	71±7	172±15	150±12	1.04±0.09
H-C	31-40	38	18.8±1.2	457±37	90±2	172±6	12±2	56±6	197±20	126±18	0.74±0.10
H-D	41-50	66	18.0±0.7	431±23	92±2	170±6	11±1	54±4	217±17	137±11	0.72±0.06
H-E	51-	49	17.1±0.7	379±26	92±2	179±6	10±1	53±3	245±16	124±8	0.60±0.05
<b>C. Hyperthyroid patients during euthyroid state</b>											
E-A	10-20	6	8.2±1.0	122±31	82±4	109±8	19±4	70±8	87±24	137±27	1.68±0.21
E-B	21-30	15	7.3±0.7	126±10	77±3	125±7	8±1	44±4	93±16	81±12	0.97±0.13
E-C	31-40	16	5.1±0.7	136±11	80±3	126±7	13±4	41±4	104±19	79±15	0.88±0.15
E-D	41-50	26	6.3±0.5	131±8	87±9	126±5	14±3	48±5	110±11	81±11	0.83±0.10
E-E	51-	24	6.9±0.6	146±13	82±2	125±6	10±1	46±6	148±22	89±22	0.73±0.11
<b>D. Subjects with alimentary hyperglycemia due to gastrectomy</b>											
G-E	51-	12	8.4±0.4	126±3	90±2	178±7	8±1	84±21	210±34	183±42	1.01±0.23

\* = mean ± SE

小  
崎  
一  
郎



胃切除者の  $\Sigma$ BS は未治療バセドウ病患者のそれとほぼ同等であったが、 $\Sigma$ IRI は明らかにバセドウ病患者のそれより増加していた (Table 1)。

実験 5 未治療バセドウ病患者および正常者の赤血球における insulin binding

バセドウ病患者の insulin receptor を知るために、8名の未治療バセドウ病患者について、赤血球の insulin receptor を測定し、8名の正常健康人と比較した。

Fig. 7 A, B, C, D は正常者およびバセドウ病患者における insulin binding の displacement curve

および Scatchard plot を示したものである。若年正常者の total binding は、高令正常者のそれよりも高く (Fig. 7 A, B), 加令とともに insulin binding の低下が示唆された。このような加令による binding の低下は、バセドウ病患者の若年者と高令者を比較した場合にも認められた (Fig. 7 C, D)。さらに同年令の正常者およびバセドウ病患者の total binding を比較すると、バセドウ病患者で、有意に binding の低下がみられた (Table 2)。

それぞれの displacement curve から Scatchard plot を求め、解析を行った。Fig. 7 A, B に示すごとく、正常人高令者群と若年者群を比較すると、affi-

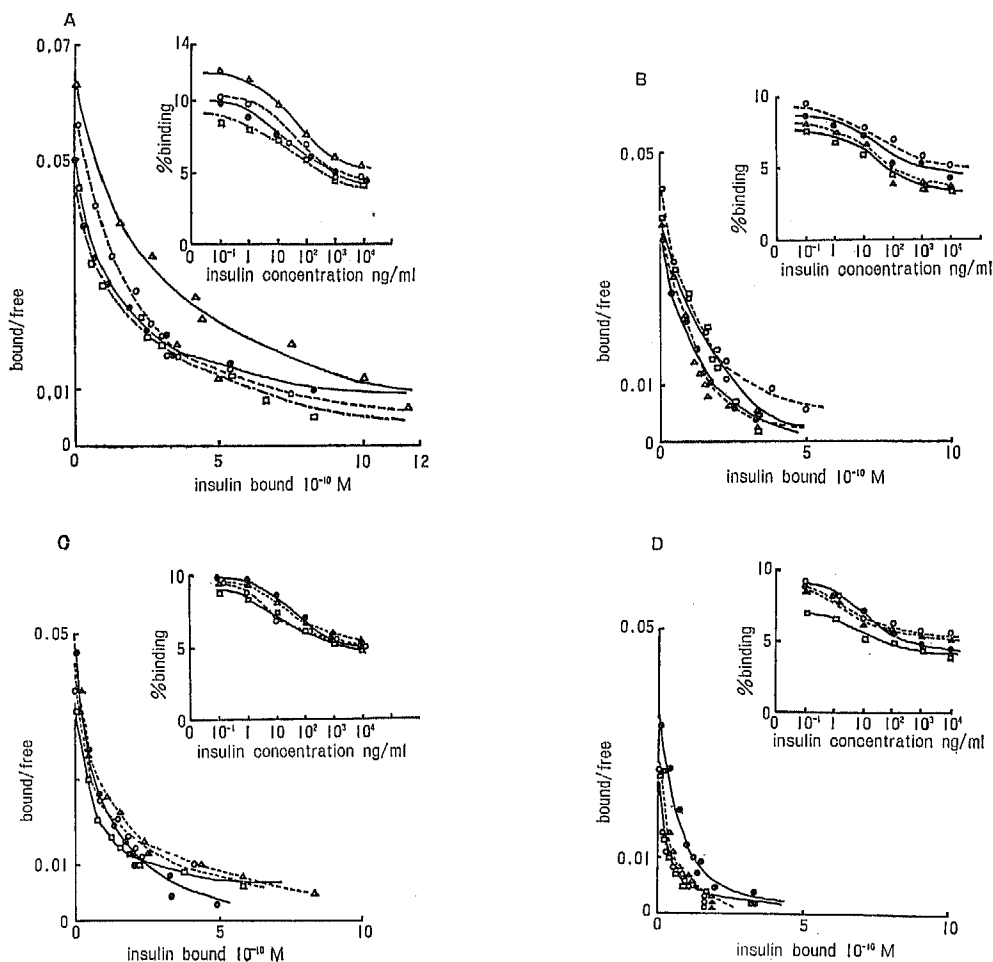


Fig. 7. Insulin receptors of red blood cells in young normal subjects (A), old normal subjects (B), young hyperthyroid patients (C), and old hyperthyroid patients (D). Displacement curve and Scatchard plots are shown.



甲状腺機能亢進症における耐糖能の異常

Table 2. Binding of insulin with red blood cells

Group	Age	No. of subjects	Total binding %	Affinity constant 10 <sup>6</sup> M <sup>-1</sup>	Binding capacity 10 <sup>-10</sup> M	Sites Cell
A. normal young	26±2*	4	5.6±0.3	1.8±0.1	2.9±0.2	54±5
B. normal old	47±4	4	4.2±0.1	2.0±0.1	2.0±0.1	38±2
C. hyperthyroid young	21±3	4	4.4±0.1	1.9±0.1	2.1±0.1	39±2
D. hyperthyroid old	50±3	4	3.5±0.3	2.2±0.1	1.1±0.1	21±2

\*=mean±SE

Statistical analysis

A. vs B.	p<0.005	p<0.005	p<0.01
A. vs C.	p<0.005	p<0.005	p<0.01
B. vs D.	p<0.05	p<0.001	p<0.001
C. vs D.	p<0.05	p<0.005	p<0.001

nity constant はほぼ同一であるが, binding capacity は老年者群で有意に低下した (Table 2)。

Fig. 7 C, D に示すごとく, バセドウ病患者の若年者群, 高令者群のいずれも, 正常者の同年令との間に affinity constant において差はみられなかった。一方, binding capacity は未治療バセドウ病患者の高令者群, 若年者群とも, 正常者群との間に有意差を認めた。特にバセドウ病高令者群においては, binding capacity の減少が著明であり, バセドウ病若年者群と比べても有意に減少していた (Table 2)。

IV 考 索

すでに報告した我々の成績と一致し<sup>6)</sup>, 多数の症例を用いた本研究においても正常人の血糖は糖負荷後, 年令とともに上昇し, この上昇は血糖最高値や  $\Sigma$ BS から明らかである。インスリンは年令による変化は小さいのであるから, 血糖の上昇は年令とともに正常者においてもインスリンの感受性の低下が加わることを示している<sup>11)</sup>。今回赤血球の insulin receptor の検討から insulin receptor の数の減少がその主なる理由ではないかと推論された。

一方245名のバセドウ病患者について測定すると, 年令による血糖の上昇は前回の報告と同様<sup>6)</sup>, 正常人に比してバセドウ病患者の方が著しいことが明らかにされた。このような年令による血糖の上昇は治療により血中 T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> が正常近く下降した場合にもみられた。

ところが十分な治療により血中 T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> が完全に正常化すると, 血糖の加令による変化は正常人にみられ

る変化とほぼ同様になった。

このことから, バセドウ病患者にみられる血糖の異常は明らかに甲状腺ホルモンの過剰によりひきおこされ, しかも可逆的であることが示唆された。したがって, バセドウ病患者に糖尿病が共存するか否かは, バセドウ病治療後比較的早期に結論することが可能であり, この点糖尿病として食餌制限, 経口糖尿病剤投与, インスリン注射にあたって注意すべき重要な点と思われる。

前述の治療上の重要性に加えて, この年令に相関した耐糖能異常<sup>11)</sup>がバセドウ病において増強される事は, 病態生理上きわめて重要なことである。このため, 血糖にあわせ血中 IRI および赤血球の insulin receptor を測定した。若年者についてみると, 高 IRI 血症にもかかわらず, 高血糖が存在し,  $\Sigma$ IRI/ $\Sigma$ BS は減少する点からなんらかの理由によるインスリン感受性の低下の存在が示されたが, 今回の測定から明らかに insulin receptor の数の減少がその原因の1つではないかと思われる。一方治療により, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> が完全に正常化すると, IRI も正常化し, 血糖も正常化し,  $\Sigma$ IRI/ $\Sigma$ BS も正常化した。限られた例数の測定からではあるが, 治療により, insulin receptor の数も正常化しているものと思われる。以後年令の増加につれ, インスリン分泌の低下,  $\Sigma$ IRI/ $\Sigma$ BS の減少, insulin receptor の数の減少はいずれも増悪し, 40才以上になるとその増悪は統計的に有意であった。

今, 未治療バセドウ病患者高令者群についてみると,

血糖の上昇に相当するインスリンの上昇はみられない。同年令の胃切除後高血糖を示す群では十分なインスリン分泌がみられる点から、パセドウ病患者のインスリン分泌低下は、長期の高血糖状態が二次的に腺のインスリン予備能を低下せしめたとは考えられず、むしろ  $T_4$  や  $T_3$  による特殊な作用によるものと思われる。この考えは分離した腺に対する  $T_4$ 、 $T_3$  の成績と一致している<sup>12)13)</sup>。

また、パセドウ病の治療後、血糖は明らかに改善し、 $\Sigma IRI/\Sigma BS$  もほぼ正常化した。現在までの限られた症例について測定した成績からすると、同時に insulin receptor の数の改善が存在し、これが血糖正常化の大きな因子をなすものと推論される。

以上の事実を総括すると、従来言われていたごとく、パセドウ病患者においては、腸管からの糖吸収増加が高血糖をひきおこす因子であるが、同時に加令とともに加わるインスリン分泌の低下、および insulin receptor の数の減少が大きな役割を演じ、治療により、これら各因子はいずれも改善するものと思われる。

## V 結 語

未治療パセドウ病患者 245名、胃切除後高血糖を示す患者 12名、正常者 112名を年令により 5群に分け、耐糖能の検討を加えた。経口的に 50 g の糖を負荷し、血糖と IRI を測定し、さらに赤血球を用いて、insulin receptor を検討した。

正常者では、血糖は加令とともに増加したが、インスリン分泌は不変であった。その結果  $\Sigma IRI/\Sigma BS$  は徐々に減少した。このことは年令に相関したインスリン感受性の低下の存在を示している。この年令に相関したインスリン感受性の低下は少なくとも一部は insulin binding capacity の減少のためである。未治療パセドウ病では、年令に相関した血糖と insulin binding capacity の異常は著明になる。このような年令による血糖上昇の増悪は血中  $T_4$ 、 $T_3$  が、治療によりほぼ正常近くまで低下した時点でもみられるが、完全に  $T_4$ 、 $T_3$  の正常化後、初めて正常人と区別できなくなる。インスリン分泌は、未治療パセドウ病患者若年者では過剰であるが、この分泌は年令とともに低下する。しかし、このような高令者にみられるインスリン分泌の低下は胃切除後高血糖を示す患者にはみられない。パセドウ病患者若年者においては、 $T_4$ 、 $T_3$  の正常化後インスリンは著明に減少する。しかし、高令者では余り変化がない。

以上のように未治療パセドウ病患者では、年令に相関した耐糖能異常が増幅されるが、これは  $T_4$ 、 $T_3$  の過剰と、insulin binding capacity の低下（すなわち insulin receptor の数の低下）とインスリン分泌の低下により惹起されると考えられる。

本論文の要旨は第54回（昭和56年10月）日本内分泌学会秋季大会において発表した。

## 文 献

- 1) John, H.J. : Carbohydrate metabolism in hyperthyroidism. *Endocrinology*, 11 : 497-581, 1927
- 2) Joslin, E.P. and Lahey, F.H. : Diabetes and hyperthyroidism. *Am J Med Sci*, 176 : 1-22, 1928
- 3) John, H.J. : Hyperthyroidism showing carbohydrate metabolism disturbances. Ten year's study and follow up of cases. *JAMA*, 99 : 620-627, 1932
- 4) Levin, R.J. : The effects of hormones on absorptive, metabolic and digestive functions of small intestine. *J Endocrinol*, 45 : 315-348, 1968
- 5) Freinkel, N. and Metzger, B.E. : Metabolic changes. In: Werner, S.C. and Ingbar, S.H. (eds.), *The Thyroid*, 3rd ed., pp.574-579, Haper and Row, New York, 1971
- 6) Ikejiri, K., Yamada, T. and Ogura, H. : Age-related glucose intolerance in hyperthyroid patients. *Diabetes*, 27 : 543-549, 1978
- 7) Aizawa, T., Koizumi, Y., Yamada, T., Tawata, M., Nagata, H., Izumiyama, T. and Yoshizawa, K. : Difference in pituitary-thyroid feedback regulation in hypothyroid patients, depending on the severity of hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 47 : 560-565, 1978
- 8) Gambhir, K.K., Archer, J.A. and Carter, L. : Insulin radioreceptor assay for human erythrocytes. *Clin Chem*, 23 : 1590-1595, 1977
- 9) Scatchard, G. : The attractions of proteins for small molecules and ions. *Ann NY Acad Sci*, 51 : 660-672, 1949

- 10) Depirro, R., Fusco, A., Lauro, R., Testa, I., Ferreti, F. and DeMartinis, C. : Erythrocyte insulin receptors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes*, 29 : 96-99, 1980
- 11) Davidson, M.B. : The effect of aging on carbohydrate metabolism. A review of the English literatures and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in the elderly. *Metabolism*, 28 : 688-705, 1979
- 12) Lenzen, S., Joost, H.G. and Hasselblatt, A. : The inhibition of insulin secretion from the perfused rat pancreas after thyroxine treatment. *Diabetologia*, 12 : 495-500, 1976
- 13) 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

(56.10.9 受稿)

---