

# 甲狀腺 機能亢進症에서의 經口的 糖負 荷試驗時 血漿 Insulin의 變動

서울大學校 醫科大學 內科學教室

李弘揆 · 高昌舜 · 李文鎬

=Abstract=

## Radioimmunoassay of Plasma Insulin during Oral Glucose Tolerance Test in Thyrotoxicosis

Hong Kyu Lee M.D., Chang-Soon Koh, M.D, Munho Lee, M.D.

Dept. Int. Med, College of Medicine, Seoul National University

Blood glucose and immunoreactive insulin (IRI) were measured during oral glucose tolerance test in 15 thyrotoxic patients and 8 normal controls, to study the glucose metabolism in thyrotoxicosis. Following were the results;

1. In thyrotoxicosis, there is noticed late rise and late fall of plasma IRI during oral glucose tolerance test, like as phenomenon of mild diabetes mellitus.
2. When the thyrotoxic patients were divided into normal and abnormal responsive groups after the level of blood glucose by Wilkerson Criteria, no significant differences in plasma IRI levels were noticed between two groups.
3. This result may be interpreted as relative deficiency of insulin secretion from panceas and suggest genetically related defects.

### 緒 論

甲狀腺 機能亢進症에서 糖代謝의 異常이 흔히 나타나는 事實은 오래 前부터 잘 알려져 왔으며<sup>1)</sup> 著者들도 이에 對한 追試는 實施報告한 바<sup>2)</sup> 있다.

이러한 糖代謝의 異常, 특히 經口的 糖負荷時의 異常을 說明하기 爲하여 많은 努力이 있어 왔으며, 實驗的 事實로서 甲狀腺 機能亢進症에서 높은 空腹時 血糖 値를 보이며, 經口的 糖負荷後 血糖上昇이 正常人에 비해 亢進되어 있음<sup>3,4)</sup>에도 不拘하고, 靜脈內로 直接 投與할 경우, 正常的인 反應을 보이는 事實<sup>5,6)</sup>에서 흔히 胃腸管內에서의 포도당 吸收亢進을 그 原因으로 생각하여 왔다.<sup>2,7)</sup>

한편 大量의 甲狀腺 ฮอร์โมน을 投與할때 肝의 glycogenolysis가 促進되는 事實<sup>8)</sup>에서 肝의 포도당 處理異常도 한 要因으로 생각하고 있으며<sup>3,9)</sup> 臨牀的인 糖尿病의 發生率이 甲狀腺 機能亢進症에서 增加되어 있고<sup>6)</sup>

治療後에도 非正常的인 糖負荷試驗을 보이는 率이 30%에 이르는 事實<sup>4,10)</sup>은 遺傳的인 原因을 提示하고 있다.

近來 各種 단백질혼몬의 免疫學的測定이 활발해지면서 甲狀腺 機能亢進症에서의 insulin測定이 報告되고 있으며, Hales 등<sup>11)</sup>과 Klink 등<sup>12)</sup>은 正常 Insulin 値를, 그리고 Doar 등<sup>13)</sup>은 높은 Insulin 値를 發表하고 있어서 論難을 보이고 있다.

著者들도 最近 Insulin의 免疫學的測定을 甲狀腺 機能亢進症에서 實施하여 보았기에 報告하는 바이다.

### 研究對象 및 方法

1970年 7月부터 1971年 3月사이에 서울大學附屬病院 同位元素診療室에서 取扱된 甲狀腺 機能亢進症 患者 15例와 正常人 8例를 對象으로 하였다. 甲狀腺 機能亢進症의 診斷은 臨牀症勢 및 症候를 中心으로 하여 基礎代謝率, <sup>131</sup>I 甲狀腺 攝取率 및 甲狀腺 스캔의 成績을 참고하였다. 이 患者들은 前의 報告에서와 같이 3

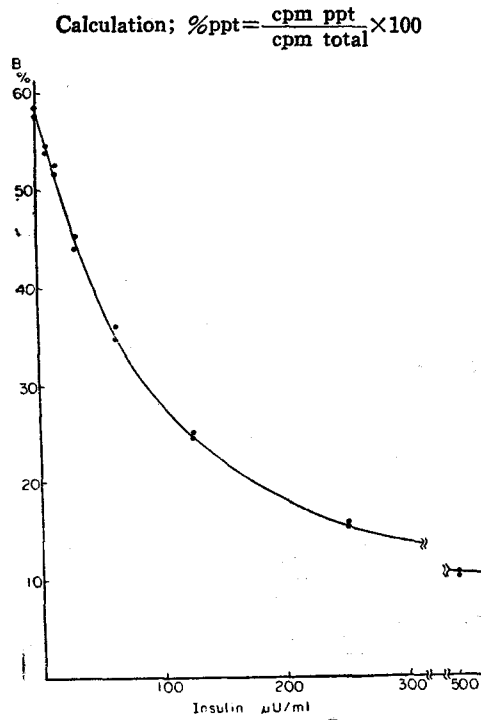
日以上の 正常食事와 모든 藥製의 投與를 中止하였고, 正常活動을 하도록 하였다.

患者가 早期 空腹時 來院하였을 때, 安靜을 시킨 후 100 gm의 포도당을 약 300 cc의 물에 녹여 經口投與하고, 投與前, 後 30分, 60分, 90分 및 120分에 걸쳐 前膊靜脈에서 血液을 Heparinized syringe에 채취하였다.

試料는 血糖測定과 Insulin의 測定을 爲해 兩分하여 血糖은 Somogyi-Nelson法에 依해 Insulin은 下記記述하는 二重抗體法에 依하여 測定하였다.

**Table 1. Radioimmunoassay of insulin**

Sample or Standard insulin,	0.1 ml.
Anti-insulin guinea pig serum	0.1 ml.
0.1 M Borate Buffer, pH 8.6 (c 0.5% B. S. A)	0.4 ml.
1st incubation at 4°C for 24 hours.	
Anti-guinea pig globulin rabbit serum	0.1 ml.
normal guinea pig serum	0.1 ml.
Second incubation at 4°C for 16 hours.	
Count total cpm.	
Centrifuge at 3000 rpm. for 15 mins.	
Count precipitate.	



**Fig. 1.**

Insulin의 免疫學的 測定은 1959年 Yalow와 Berson<sup>14)</sup>에 依해 報告된 後 많은 方法들이 考案되어 있으나 이 중 二重抗體法은 그 銳敏性이 낮은 缺點이 있으나 多量의 試料를 短時日에 測定할 수 있는 長點이 있고 市販되는 kit가 있어서 이것을 利用하였다.

蛋白質혼의 免疫學的 測定的 問題는 자세한 review가 있으며<sup>15)</sup> 近來 國內에서도 紹介된 바 있다.<sup>17)</sup>

Morgan 등<sup>18)</sup>의 原理에 依하여 施行된 著者들의 方法은 Table 1과 같다.

이 %ppt를 標準혼(Insulin)의 濃度에 따라 추적하여 標準曲線을 얻고, 未知試料의 %ppt에서 Insulin의 量을 算出하였다. 著者들이 얻은 標準曲線의 하나는 Fig 1과 같다.

이 標準曲線은 試料測定時마다 作成하였고, 試料는 全部 二重으로 處理하였다. 使用된 標準혼 第一抗體, 第二抗體 및 標指혼은 日本 Dainabot® 實驗室에서 提供된 것이었다.

**實驗成績**

正常對照群과 甲狀腺 機能亢進症에서의 經口的 糖負荷試驗中 平均 血糖值 및 血漿 Insulin (immunoreactive)은 Table 2 및 Fig 2. 3과 같다.

**Table 2.**

	Male	Female	Total case No.
Control	5	3	8
Thyrotoxicosis	3	12	15

	Mean Age	Mean Body wt, (Lbs)
Control	39.2(18~54)	120.8(108~138)
Thyrotoxicosis	39.0(26~49)	109.3( 88~125)

**O.G.T.T.**

		F	30	60	90	120
Control	Mean	72.8	128.1	123.6	112.5	92.5
	S. D.	±8.3	±18.5	±23.5	±17.7	±11.9
Thyrotoxicoses	Mean	80.0	162.5	161.6	143.3	108.6
	S. D.	±6.2	±34.6	±29.8	±31.6	±18.4

**IRI (uU/ml)**

		10.5	52.8	48.6	47.3	34.7
Control	Mean	10.5	52.8	48.6	47.3	34.7
	S. D.	±3.8	±26.4	±19.6	±18.5	±18.5
Thyrotoxicosis	Mean	8.7	41.1	55.7	51.7	44.4
	S. D.	±3.9	±20.2	±26.0	±20.2	±12.5

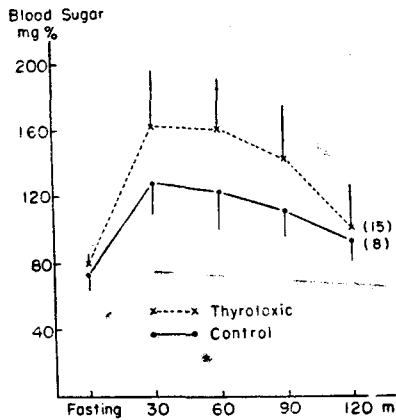


Fig. 2. Mean oral-G. T. T. blood sugar levels in control and thyrotoxic groups.

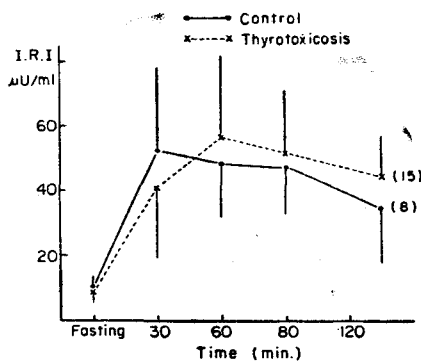


Fig. 3. Mean plasma insulin level during oral-G. T. T. in control and thyrotoxic groups

oral-G. T. T.

		F	30	60	90	120
Normal	Mean	73.0	146.8	139.4	121.1	97.2
	S. D.	±2.7	±15.4	±16.3	±13.7	±12.5
Abnormal	Mean	87.0	180.7	187.5	172.8	121.7
	S. D.	±18.8	±41.0	±19.3	±28.9	±17.0

		IRI (μU/ml)				
		F	30	60	90	120
Normal	Mean	9.2	43.9	53.2	54.7	42.4
	S. D.	±4.6	±20.5	±20.5	±19.6	±13.1
Abnormal	Mean	8.3	37.9	58.5	48.4	47.1
	S. D.	±5.0	±18.1	±30.4	±21.1	±11.2

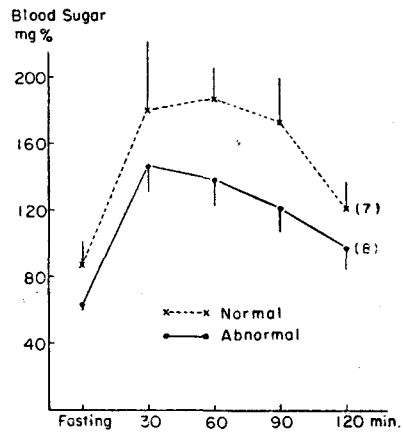


Fig. 4. Comparison between normal and abnormal oral-G. T. T. response groups within thyrotoxicosis

血糖値는 前의 報告에서와 같이 Wilkerson의 判定基準<sup>19)</sup>에 依하여 評價하였는데, 15例中 7例에서 非正常的인 血糖曲線을 나타내었다. 甲状腺 機能亢進症 患者群에서는 空腹時 有意한(p<0.05) 血糖値의 上昇과

Table 3. Comparison between normal and abnormal oral-G. T. T. response groups (by Wilkerson) in thyrotoxicosis blood sugar (mg%)

	Male	Female	Case No	Mean Age	Mean Wt. (Lbs)
Normal	2	6	8	39.5 (90~125)	107 (26~46)
Abnormal	1	6	7	38.9 (29~49)	108.7 (88~125)

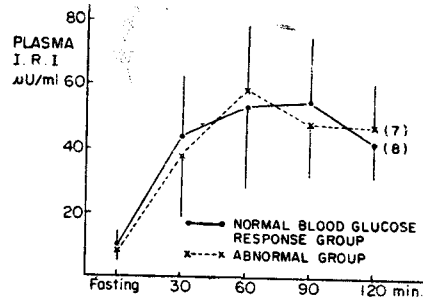


Fig. 5. Comparison between normal and abnormal oral-G. T. T. response groups within thyrotoxicosis

Table 4. Insulin values in normal subjects reported by other workers

Authors	Dose of glucose (gm)	Mean values and range of insulin concentration during oral G.T.T.					
		F	30	45	60	120	180 min
Mellborn	50	M 9 (3~26)	43 (15~125)	47 (16~137)	41 (16~131)	18 (6~60)	
Swan	100	M 27.7 (±8.6)	101.5(±25.8)		107.9(±56.4)	73.3(±56.8)	46.8(±16.3)
Elrick	△	M 57 (±27)	66 (±27)		86 (±45)	85 (±55)	
Samols		19 (±7.5)					
Goetz		58 (20~120)					
Hales	50	15.7 (12~25)	64.6 (35~88)		43.4(43~120)	22.4(6~37)*	
Hales	100	16.6 (10~27)	158 (35~320)		49.4(20~100)	20.8(5~27)*	
Peters	50	17	47		55	45**	18
Rudnick	50	17 (6~33)	60 (8~128)		51 (25~97)	30 (10~60)	
Yalow	100	21 (0~66)	143(39~322)		139 (18~342)	106 (21~233)	
Grodsky	100	24.2(10~53)	53.5(10~110)		46.6 (10~79)	25.4 (10~48)	
Karam	100	22	52		<80	<80	
尾上久言	50	M 19.2 (2~40)	52.4 (18~90)		42.3(16~103)	31.1 (2~94)	24.6(2~52)

△ : 20% glucose durable infusion (per oral) F : fasting insulin concentration M : mean values

\* at 150 min \*\* at 90 min

糖投與後 血糖上昇度の 増加( $p < 0.01$ )를 보였다.

血漿 IRI 는 正常 및 甲狀腺 機能亢進症 兩群에서 심한 個人差를 보였고, 큰 偏差로 因하여 統計學的 有意性을 찾을 수는 없었으나, 正常人에서 30 분에 最高值에 이른데 比해 甲狀腺 機能亢進症에서는 60 분에 最高值를 보였고, 下降도 正常群에 比해 느린 傾向을 나타내었다.

甲狀腺 機能亢進症群을 Wilkerson 判定基準에 依해 正常 및 非正常的 血糖曲線을 보이는 群으로 나누었을 때 Table 3 및 Fig 4.5 에서 보이는 것과 같이 높은 血糖值에도 불구하고 血漿 IRI 의 差를 認定할 傾向을 보이지 않았다.

### 考 按

甲狀腺 機能亢進症에서의 經口的 糖負荷試驗中 非正常的 反應을 보이는 事實을 說明하기 爲하여 胃腸管內에서의 亢進된 糖 吸收, 肝의 Glycogenolysis 의 亢進, 遺傳的要素등이 考慮되고 있으며, 血漿 insulin 에 對하여는 正常<sup>11,12</sup> 및 非正常的인 上昇<sup>13</sup> 등의 結果가 報告되고 있다.

著者들은 1969 年の 報告<sup>2)</sup>를 通하여 胃腸管內에서의 亢進된 吸收가 要因이 되리라 생각하였고, Wilkerson 判定基準에 依한 非正常的 糖負荷試驗 結果를 보이는 例가 全例의 69.9%를 차지하는 것으로 發表하였다. 이런 實驗中 15 例의 甲狀腺 機能亢進症例中 7 例만의 非

正常的 反應을 보인 것은 Doar 등의 結果와 類似하나, 前과의 差異는 主로 심한 糖尿病의 血糖曲線을 보인 例를 IRI 의 群間比較를 爲하여 除去한 데 있다.

正常人에서의 血漿 IRI 値는 報告하는 學者에 따라, 測定方法에 따라 다르며, 이를 要約하면 Table 4 와 같다.

Table 4에서 보는 바와 같이 著者들의 血漿 IRI 値는 正常 및 甲狀腺 機能亢進症群들에서 모두 他學者들의 그것보다 낮은 것 같으나 심한 偏差로 因하여 確實한 原因을 말하기에는 이른 것 같아, 追試가 기대되며 심한 個人差는 類似한 方法으로 測定된 金 등의 結果에서도 觀察되고 있다.<sup>20)</sup>

甲狀腺 機能亢進症에서 血漿 IRI 値가 正常人의 30 분에 比해 60 분에 나타나는 傾向을 보인 것은 輕한 糖尿病에서 나타나는 現象과 類似하며<sup>21,22)</sup> Hales 등<sup>11)</sup>도 類似한 結果를 報告하고 있다.

Insulin 의 分泌機轉은 여러가지 要因들이 作用하나 脾臟血流中の 糖濃度가 가장 重要한 要因이며<sup>22,23)</sup> 血糖濃度에 比例하여 增加한다고 한다.<sup>22)</sup> 本 研究에서 Wilkerson 判定基準에 依한 非正常的인 反應群과 正常的 反應群을 比較할 때 上昇된 血糖濃度에도 불구하고 血漿 IRI 値의 上昇傾向이 보이지 않은 것은 심한 個人差로 因하여 確實한 評價가 어렵긴 하나 前群에서 insulin 分泌가 相對的으로 缺乏되어 있으리라는 暗示를 주는 것 같으며, Doar 등<sup>13)</sup>은 이런 事實을 否認하고 있으나

Holst 등<sup>24)</sup>은 甲狀腺 機能亢進症에서 腺臟內  $\beta$  cell 的 損傷이 있다고 報告한 바 있다.

그러나 免疫學的으로 測定되는 IRI는 生物學的 活性과 다를 수 있고<sup>25)</sup> 最近 發見된 血中 proinsulin이 免疫學的 活性은 50%에 이르나 生物學的 活性은 거의 없는 事實<sup>22)</sup>들은 proinsulin에 對한 研究의 뒷 받침없이  $\beta$  cell에서의 insulin 分泌異常 如何를 論議하기 어렵게 하나, insulinoma 外의 경우, proinsulin의 濃度는 20% 以上을 上廻하지 않으며<sup>22)</sup> 糖尿病을 포함한 大部分의 경우에서 IRI 値와 쥐의 暍경막을 利用한 生物學的 測定値와는 잘 맞아 들어가는 것으로 알려져 있다<sup>25)</sup>

이러한  $\beta$  cell에서의 insulin 分泌異常은 甲狀腺 機能亢進症에서 隨伴되는 epinephrine 的 血中濃度의 增加<sup>8)</sup>로 因한 insulin 分泌의 억제<sup>26)</sup>로도 생각할 수 있으나, 正常血糖反應群에서의 IRI 的 變化를 說明하기 어려우며, 遺傳的인 要因을 생각할 수 밖에 없을 것 같다.

### 結 論

15 例의 甲狀腺 機能亢進症例과 8 例의 正常人에서 經口的 糖負荷試驗中 血糖値와 免疫學的 insulin 値를 測定하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. Morgan 등의 原理에 의한 二重抗體法으로 測定한 韓國人의 正常 血漿內 IRI 値는 外國의 그것보다 낮은 傾向을 보였으나 심한 個人差때문에 追試를 要한 것으로 생각된다.

2. 甲狀腺 機能亢進症例에서의 血漿 IRI 値의 變動은 經口的 糖負荷試驗中 正常人의 그것과 差異를 나타내지 않는 傾向을 보였고, 血糖의 上昇이 현저한 例에서도 同一한 傾向을 보였다.

3. 이러한 傾向은 腺臟內  $\beta$  cell 的 insulin 分泌가 相對的으로 缺乏된 것으로 생각되며, 遺傳的인 原因이 가장 가능성이 있는 要因으로 생각된다.

### REFERENCES

- 1) Regan, J. F., Wilder: *Hyperthyroidism and diabetes*. *Arch. Int. Med.* 65:1116, 1940.
- 2) 李慶子, 李弘揆, 李文鎬: 甲狀腺 機能亢進症에서의 糖負荷에 對한 臨床的 觀察. 大韓核醫學會雜誌 第 3 卷 第 2 號 (131) 1969.
- 3) Lamberg, B. A.: *Glucose metabolism in thyroid diseases*. *Acta Med. Scand.* 178:351, 1965.
- 4) Kreins, K., Jett, M., and H. C. Knowles: *Observations in hyperthyroidism of abnormal glucose tolerance and other traits related to diabetes*. 14:740, 1965.

- 5) Anatuzio, D. S., et al.: *The effect of epinephrine, insulin and hyperthyroidism on the rapid intravenous glucose tolerance test*. *J. Clin. Invest.* 33:97, 1954.
- 6) Erlick, H., Hlad, C. J., and Y. Arai: *Influence of thyroid function on carbohydrate metabolism and a new method for assessing response to insulin*. *J. Clin. Endocr.* 21:387, 1967.
- 7) Althausen, T. L., and M. Stockholm: *Influence of thyroid gland on absorption in the digestive tract*. *Amer. J. Physiol.* 123:577, 1938.
- 8) Williams, R. H. (ed.): *The Textbook of Endocrinology* W. B. Saunder Co. Phil. 1968.
- 9) Cramer, W. and R. A. Kranse: *Carbohydrate metabolism in its relation to the thyroid gland. The effect of thyroid feeding on the glycogen content of the Liver and the nitrogen distribution in the the urine*. *Proc. Roy. Soc. Med.* 86. B. 550. 1013.
- 10) John, H. J.: *Disturbance of carbohydrate metabolism in hyperthyroidism*. *West. J. Surg.* 48:413, 1940.
- 11) Hales, C. N., and D. E. Hyams: *Plasma concentrations of glucose, nonesterified fatty acids and insulin during oral glucose tolerance tests in thyrotoxicosis*. *Lancet*: 2:69, 1964.
- 12) Klink, D., and D. Estrich: *Plasma insulin concentration in cushing syndrome and thyrotoxicosis*. *Clin Res.* 12:354, 1964.
- 13) Dorr, J. W. H., et al: *Effects of oral and Intravenous glucose loading in thyrotoxicosis*. *Diabetes*, 18:633, 1969.
- 14) Yalow, R. S. and S. A. Berson: *Immunoassay of endogenous plasma insulin in man*. *J. Clin. Invest.* 39:1157, 1960.
- 15) 尾上久吾, 外 3 人: *Radioimmunoassay による 蛋白質 hormone 的 測定 1. Insulin*. 醫學のあゆみ 67:395, 1969.
- 16) Yalow, R. S. and S. A. Berson: *General aspects*

- of radioimmunoassay procedure. in "In vitro procedures with radioisotopes in medicine." I. A. E. A. Vienna. 1970.
- 17) Kurata, K.: *The Principle and the method of the radioimmunoassay*: 大韓核醫學會雜誌 第4卷 第1號. (11) 1970.
- 18) Morgan, C. R., and A. Lazarow: *Diabetes* 12: 115, 1968.
- 19) Wilkerson, H. L. C., et al.: *Diabetes in New England town*. *J. A. M. A.* 179:652, 1962.
- 20) Kim, D. C.: *Personal communication*.
- 21) Kreisberg, R. A. et al: *Insulin secretion in obesity*. *New Engl J. Med.* 276:314, 1967.
- 22) Catt, K. J.: *Insulin and glucose homeostasis*. *Lancet* 2:363, 1970.
- 23) Taylor, K. W.: *Insulin. in hormones in blood. 2nd Ed.* (ed. Gray, C. H., and A. L. Bocharach.) *Acad. press. London.* 1967.
- 24) Hodst, J.: *Glycosuria and diabetes in exophthalmic goiter* *Acta Med. Scand.* 55:302, 1921
- 25) Porte, D. et al: *The effect of epinephrine in immunoreactive insulin in man*. *J. Clin. Invest.* 45:228, 1966.