

甲狀腺 機能亢進症에서의 糖負荷에 對한 臨床的 觀察*

서울大學校 醫科大學 內科學教室

<指導 李文鎬 教授>

李 慶 子 · 李 弘 揆

=Abstract=

Clinical Observations of Abnormal Glucose Tolerance in Hyperthyroidism

Kyung Ja Lee, M.D. and Hong Kyu Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University
Seoul, Korea

(Director: Prof. Munho Lee, M.D.)

Plasma glucose levels before and after oral glucose administration have been compared in a group of 76 thyrotoxic subjects and a group of 8 normal control subjects in order to study the effect of glucose loading in thyrotoxicosis.

Following were the results:

1. The mean fasting plasma glucose level was elevated in the thyrotoxic group(95.5 mg%) compared to normal control group (88 mg%).
2. The peak of glucose tolerance curve is at 30 minutes after glucose administration in both groups, but its mean value was 44 mg% higher in thyrotoxic group than in control group.
3. The plasma glucose levels returned towards the fasting level in the later stage of the test more rapidly in thyrotoxic group than in control group.
4. 69.6% of oral glucose tolerance tests were impaired in the thyrotoxic group, and the occurrence of abnormal glucose tolerance could be related to the degree of thyrotoxicity, sex and age.
5. The mechanisms of the impaired glucose tolerance in thyrotoxicosis are thought to be related to an increased rate of glucose absorption from gastrointestinal tract, abnormal liver function with decreased hepatic glycogenesis, increased glucose oxidation, decreased pancreatic release of insulin, and genetic relationship between diabetes and thyrotoxicosis.

緒 論

甲狀腺機能亢進症에서 炭水化物代謝의 異常이 흔히 發見된다는 事實과 糖尿病이 併發되는 頻도가 높다는 것은 오래 전부터 論議되어 왔으며¹⁾ 여러 學者들에 依해서 이와 關聯하여 甲狀腺疾患에서의 炭水化物代謝에 關해 여러 方面으로 研究되어 왔다.^{2,3)}

甲狀腺機能亢進症에서 空腹時血糖値가 높고 經口的糖質負荷에 異常이 있음은 胃腸管으로부터 葡萄糖 吸收가 增加되어 一時的으로 血糖値가 上昇하는데 基因한다고 생각되었다.⁴⁾ 그러나 臨床에서 糖尿病이 甲狀腺機能亢進例에서 많이 나타나고 患者를 治療하여 甲狀腺機能이 正常으로 復歸되어도 約 30%에서 經口的糖負荷에 異常이 存續함은⁵⁾ 胃腸管으로부터 糖吸收의 增加란으로는 說明하기 困難하다.

著者들은 甲狀腺疾患에서 異狀糖代謝의 機轉을 詳細히

* 本 論文의 要旨은 第20次 大韓內科學會 總會 席上에서 發表하였음.

把握하기 위하여 經口的 糖負荷試驗을 實施하여 甲狀腺機能亢進의 程度와 糖代謝의 關係를 觀察하였기에 이 에 報告하는 바이다.

研究 對象 및 方法

對 象

1968年 2月부터 1968年 12月까지 約 11個月동안에 서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科外來診療所 및 放射性同位元素診療室에서 取扱한 患者로서 甲狀腺機能亢進症이라고 診斷된 76例와 對象群으로 正常健康人 8例를 檢査對象으로 하였다.

實驗群의 平均年齡은 36.5세이고 76例中 69例가 女子이었고 7例가 男子이었으며 對照群의 平均年齡은 34.5세이고 8例中 6例가 女子이었고 2例가 男子이었다. 實驗群의 年齡 및 性別에 依한 分布는 Table 1과 같다.

甲狀腺機能亢進症의 診斷은 臨床的 症狀 및 症候와 基礎代謝率, 血清內 $PB^{131}I$ 值, ^{131}I 의 甲狀腺 攝取率 및 scanning과 血清 cholesterol 值測定等 이에 必要한 各種 檢査室所見을 規準으로 하였다.

Table 1. Distribution of patients by age and sex

Age group	Male	Female	Total
10~19	0	5	5
20~29	0	14	14
30~39	6	30	36
40~49	1	16	17
50~59	0	3	3
60~69	0	1	1
Total	7	69	76

檢査方法

糖負荷試驗 3日前부터 被檢者 全員에게 正常食事を 하도록 하였으며 모든 藥劑의 投與는 中止하였다. 約 12時間의 空腹後에 100 gm의 葡萄糖을 300 cc의 물에 타서 經口投與하였으며 前膊靜脈血을 糖投與前, 投與後 30分, 60分, 120分 및 180分에 各各 採取하여 Somogyi-Nelson 法에 依하여 血糖値를 測定하였다.

糖負荷의 結果의 分析은 Wilkerson 등⁶⁾이 主唱한 判定規準에 따랐으며 (Table 2) elevated blood sugar value를 規準値로 했을때 2點 以上이면 糖尿症이고 (pure diabetic) elevated blood sugar value를 規準値로 해서 1點인 경우와 borderline blood sugar value를 規準値로 해서 2點인 境遇를 疑糖尿病(possible diabetes)으로 判定하여 上記 2群을 合하여 糖負荷에 異狀이 있다고 (abnormal GTT) 看做하였다.

Table 2. Standard glucose tolerance test and diagnostic point by Wilkerson⁶⁾ (Nelson-Somogyi's method)

Time interval in relation to glucose loading	Elevated blood sugar volume (mg%)	Borderline blood sugar volume (mg%)	Diagnostic point
Fasting	110	100	2
1 hr after glucose	170	150	1½
2 hrs	120	110	1½
3 hrs	110	100	1

實驗 成績

甲狀腺機能亢進群과 正常對照群의 經口的 糖負荷試驗의 平均 血糖値는 Table 3와 Fig. 1과 같다.

即 甲狀腺機能亢進症 患者群의 空腹時 血糖値의 平均 (95.5 mg%)은 正常對照群의 平均値(88 mg%)에 비해 有意하게 높았으며 ($P < 0.01$) 兩群에서 最高血糖値를 나타낸 時間은 糖投與後 30分이나 平均 44 mg%의 差異가 있었고 時間經過에 따라 血糖値의 變動은 對照群보다 實

Table 3. Mean plasma glucose levels in thyrotoxic and normal control groups

	Thyrotoxic group	Normal control
	Mean ± S.D. (mg%)	Mean ± S.D. (mg%)
FBS	95.5 ± 15.2	88 ± 9.0
30 min.	182 ± 24.2	138 ± 18.0
60 min.	171 ± 27.1	120 ± 14.7
120 min.	133 ± 31.0	114 ± 17.1
180 min.	100 ± 22.6	89 ± 14.2

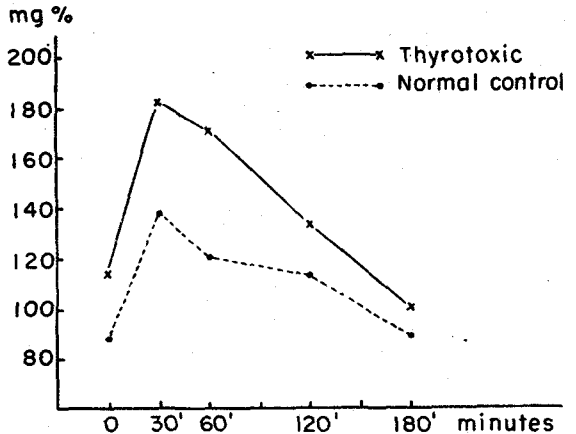


Fig. 1. Mean plasma glucose curves in thyrotoxic and normal control groups.

驗群에서 신속히 下降하여 空腹時值로의 復歸가 현저하였다.

한편 甲狀腺機能亢進의 程度(本 實驗에서는 ¹³¹I의 甲狀腺攝取率로 規準하였음)에 따른 異常糖負荷의 出現率을 보면 Table 4와 같다.

實驗群 76例中 53例(69.6%)에서 糖負荷의 異常이 있었고, ¹³¹I의 攝取率이 높을수록 異常糖負荷의 出現率은 增加되었으나 pure diabetic curve의 出現率에는 뚜렷한 差異가 없었다.

7例의 男子中 2例(28.5%)에서만 糖負荷의 障礙가 있었는데 69例의 女子中에는 51例(73.9%)에서 異狀을 나타내어 性別에 따른 差異를 認定할 수 있었다(Table 5).

實驗群을 年齡別로 나누어 糖負荷에 對한 態度를 觀察하여 보면 高齡일수록 障礙를 받는 境遇가 많은 것을 알 수 있었으며 50歲以上에서는 全例가 糖負荷에 異常反應을 하였다(Table 6).

Table 4. Comparison of abnormal GTT in thyrotoxic group

¹³¹ I Uptake (%)	Number of pts.	Abnormal GTT curves			
		No. of pts.	%	Pure diabetic	%
50~59	5	2	40	2	40
60~69	12	7	58.3	3	25
70~79	17	12	70.6	6	35.3
80~89	28	20	71.4	6	21.4
90~100	14	12	85.7	6	42.8
Ttotal	76	53	69.6	23	30.3

Table 5. Distribution of abnormal GTT by sex

	Total No.	Abnormal GTT	%
Male	7	2	28.5
Female	69	51	73.9
Total	76	53	69.6

Table 6. Distribution of abnormal GTT by age group

Age group	Total No.	Abnormal GTT	%
10~19	5	2	40.0
20~29	14	9	64.3
30~39	36	25	69.4
40~49	17	13	76.5
50~59	3	3	100
60~69	1	1	100
Total	76	53	69.6

考 按

76例의 甲狀腺機能亢進群과 8例의 正常對照群에 關한 本 研究는 經口的 糖負荷에 對해 兩群 사이에 有意한 差異를 나타내고 있으며 甲狀腺機能亢進症에서 空腹時血糖值의 上昇과 糖負荷에 對한 異常反應은 다른 著者들의 研究結果와 大體로 一致한다.^{4,5,7,8} 本 研究에서는 76例의 甲狀腺機能亢進症中 53例(69.6%)에서 異常糖負荷의 成績을 보였는데 이는 Doar等⁴의 44%, Kreines等⁵의 57%로 發表한 數値보다 훨씬 높은 率을 보여주고 있다.

또한 本 檢査를 通해 糖尿病을 가진 것으로 確定된 甲狀腺機能亢進症患者의 比率(30.3%)은 Wilkerson等⁹이 發表한 一般人口中에서 糖尿病의 發生頻度(18.6%)와 比較하여 현저한 差異가 있고, 그 糖尿病患者中에서 糖尿病에 關한 家族歷을 가진 比率(38.6%)과 比較할 수 있다.

甲狀腺機能亢進症에서 糖負荷의 障礙를 일으키는 機轉으로는 아직 明白치는 못하나 胃腸管으로부터 糖吸收의 增加,¹⁰ 葡萄糖을 glycogen으로 저장하는 肝機能의 低下,⁷ glycogen 分解率의 增加,⁷ 葡萄糖 利用率의 增加,¹¹ 그리고 insulin에 對한 過剩反應¹² 등이 報告되어 왔다.

本 實驗에서 血糖值가 糖投與後 30分에 急激히 上昇되어 最高值를 나타내는 것은 糖이 胃腸管으로부터 신속히 吸收되고 肝에서 glycogen으로 축적되는 率이 감소된다는 것으로 說明되나 이와 反對되는 結果를 報告한 學者들도 있다.^{3,4}

糖負荷試驗의 後半期에서는 血糖值가 對照群 보다 實驗群에서 신속히 下降하여 空腹時의 血糖值로 復歸됨은 動靜脈血 사이에 甚한 血糖值의 差異와 糖投與後의 呼吸率의 研究等¹³으로 甲狀腺機能亢進症에서 糖酸化가 促進되어 있다는 것을 暗示해 주고 있으나 著者의 觀察 結果로 보면 이에 對한 正確한 證據는 提供치 못하고 있다.

Holst等¹⁴은 甲狀腺機能亢進症에서 脾臟內 islet cell의 損傷이 있다고 主張하였고 Houssay等¹⁵은 脾臟亞切除를 施行한 實驗犬에서 meta-thyroid diabetes를 誘發시킬 수 있었으며 人間에서도 이와 類似한 例를 觀察할 수 있다고 하였다.

또한 甲狀腺機能亢進症에서 過血糖值를 나타내는 患者는 그들의 血清內 insulin量이 糖負荷試驗途中 현저히 감소되어 있었으며 insulin 分泌樣狀은 初期糖尿病과 비슷하였고, 甲狀腺機能이 正常으로 還元되어도 30%에서 糖負荷가 diabetic curve를 보여주는 諸事實들은³上記

學說의 主張을 有力하게 해주고 있다.

本 研究에서는 甲狀腺機能中 ^{131}I 의 甲狀腺攝取率, 性別, 年齡에 따라서 異常 糖負荷成績의 出現率이 密接한 相互關係를 갖고 있는데 Kreines 등은 年齡에 따른 差異는 認定하나 甲狀腺機能亢進程度와 異常糖負荷의 發生頻度와는 聯關지을 수 없다고 하였고,⁵⁾ Doar⁴⁾ 등은 28例의 甲狀腺機能亢進患者 檢査에서 男子에서는 60%, 女子에서는 35%가 糖負荷의 障礙를 받아 男女性別間의 差異를 報告하고 있다.

Thyroxine 은 使用量의 多少에 따라 細胞內에서 同化 및 異化作業을 促進시켜 炭水化合物, 脂肪 및 蛋白質代謝는 물론 礦物質과 水分代謝에도 影響을 미친다.

Kendall¹⁶⁾은 甲狀腺의 機能亢進은 正常代謝活動을 促進시키고 病的變化는 일으키지 않으나 insulin 이나 cortisone 같은 다른 hormone 이 缺如되는 경우 thyroxine 을 少量 投與하더라도 該當 hormone 缺乏에 依한 代謝過程을 助長한다고 하였다. 少量의 thyroxine 은 glycogen 合成을 促進시키고 大量을 投與하는 경우는 肝에서 glycogen 分解를 일으켜 血糖値를 增加시키는 diabetogenic effect 를 갖는다고 한다.¹⁷⁾ 이러한 thyroxine 의 作用이 ^{131}I 攝取量과 異常糖負荷와의 關係를 一部 說明해 주나 年齡 및 性別에 따른 差異를 立證해 줄 根據은 아직 解決되지 못하고 있다.

結 論

著者는 甲狀腺機能亢進이 糖代謝에 미치는 影響을 究明코자 甲狀腺機能亢進症 患者 76例와 正常對照群 8例에서 經口的 糖負荷試驗을 하여 糖投與 前後에 時間經過에 따른 血糖値를 測定하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 甲狀腺機能 亢進症 患者의 空腹時 平均 血糖値 (95.5 mg%)는 正常對照群의 平均値(88 mg%)에 비해 有意하게 높았다.

2. 糖負荷後 最高 血糖値를 나타낸 時間은 兩群에 共히 糖投與後 30分이었으며 44 mg%의 差異를 볼 수 있었다.

3. 糖負荷後 時間經過에 따른 血糖値의 空腹時値로의 復歸는 甲狀腺機能亢進群에서 迅速하였다.

4. 異常糖負荷의 出現率은 甲狀腺機能亢進群에서 69.6%였으며 ^{131}I 의 甲狀腺攝取率이 높을수록 異常反應率도 增加하였다. 또한 男子(28.5%) 보다 女子(73.9%) 患者에서 糖負荷가 현저히 障礙를 받았으며 年齡이 增加될 수록 糖代謝의 異常例가 많았다.

5. 甲狀腺機能亢進症에서 經口的糖負荷에 障礙가 오

는 것은 胃腸管으로 부터 糖吸收의 增加, 糖代謝와 聯關된 肝機能의 低下, 葡萄糖의 末梢組織에서의 利用率의 增加, insulin 에 對한 過剩反應 및 糖尿病과 甲狀腺疾患의 遺傳的 關係 등의 諸要因이 有關하다고 생각된다.

REFERENCES

- 1) J.F. Regan, R.M. Wilder: *Hyperthyroidism and diabetes. Archives Int. Med.* 65:1116, 1940.
- 2) G. Spergel, L. Levy, M. Goldner: *The impaired carbohydrate metabolism of thyroid disease. Diabetes 17. Suppl. 1:345, 1968.*
- 3) C.N. Hales, D.E. Hyams: *Oral glucose tolerance test in thyrotoxicosis. Lancet* 2:69, 1964.
- 4) J.W.H. Doar, T.C.B. Stamp, V. Wynn et al.: *Effects of oral and intravenous glucose loading in thyrotoxicosis. Diabetes* 18:633, 1969.
- 5) K. Kreines, M. Jett, and H.C. Knowles: *Observations in hyperthyroidism of abnormal glucose tolerance and other traits related to diabetes mellitus. Diabetes* 14:740, 1965.
- 6) H.L.C. Wilkerson, A.S. Cohen, N. Kantor et al.: *A comparison of blood sugar analysis by the Folin-Wu and Somogyi-Nelson procedures. Diabetes* 11:204, 1962.
- 7) Lamberg: *Glucose metabolism in thyroid disease. Acta. Med. Scand.* 178:351, 1965.
- 8) B.H. Marks, I. Keim, and A.G. Hills: *Endocrine influence on fat and carbohydrate metabolism in man. I. Effect of hyperthyroidism on fasting serum NEFA and its response to glucose ingestion. Metabolism* 9:1133, 1960.
- 9) H.L.C. Wilkerson, L.P. Krall, and F.K. Butler: *Diabetes in a New England town. J.A.M.A.* 179:652, 1962.
- 10) T.L. Althansen, and R.M. Wilder: *Influence of the thyroid gland on absorption in the digestive tract. Amer. J. Physiol.* 123:577, 1938.
- 11) I.A. Mirsky and R.H. Brokhahn: *Effect of experimental hyperthyroidism on carbohydrate metabolism. Amer. J. Physiol.* 117:6, 1936.
- 12) J.H. Hagen: *Effect of insulin on the metabolism in adipose tissue from hyperthyroid rats. J. Biol.*

Chem. 235:2600, 1960.

- 13) B.J. Sanger, E.G. Hun: *The glucose metabolism rate in hyperthyroidism.* *Arch. Int. Med.* 30:397, 1922.
- 14) J. Holst: *Glycosuria and diabetes in exophthalmic goiter.* *Acta. Med. Scand.* 55:302, 1921.
- 15) B.A. Houssay: *Thyroid and metathyroid diabetes.* *Endocrinology* 35:158, 1944.
- 16) E.C. Kendall: *The influence of some of the ductless glands on metabolic process.* *Endocrinology* 24:798, 1939.
- 17) R.H. Williams: *The Textbook of Endocrinology.* W.B. Saunders company 1968.
-