

## 特別掲載

糖尿病ならびに各種内分泌疾患患者における  
アルギニン負荷試験—とくに血漿膵グルカゴン  
およびインスリンの反応について

東京女子医科大学内科学教室 (主任: 鎮目和夫教授)

関根 万喜男  
セキ ネ マキ オ

(受付 昭和52年7月26日)

**Blood Plasma Glucagon and Insulin Responses to Arginine Tolerance  
Test in Diabetics and Patients with Various Endocrine Diseases****Makio SEKINE, M.D.**Department of Internal Medicine (Director: Prof. Kazuo SHIZUME),  
Tokyo Women's Medical College

The responses of blood plasma pancreatic glucagon (IRG), insulin (IRI), and glucose to intravenous arginine administration were investigated in 12 patients with diabetes, 3 insulinoma, 5 Cushing syndrome, 6 hyperthyroidism, 5 hypothyroidism, 4 acromegaly, 8 subjects treated with glucosteroids and 14 normal subjects. All patients had been admitted to the hospital before the test, and 9 of normal subjects were examined as a control group after staying overnight in the hospital. The remaining 5 normal subjects were tested without overnight staying in the hospital. In these subjects, 300 ml of 10% L-arginine solution were infused intravenously over 30 minutes, and the blood samples were taken at 0, 15, 30, 45, 60, 90 and 120 minutes after the end of the infusion.

Plasm glucose were examined by glucose-oxidase method and IRG and IRI were determined by radioimmunoassay. In the patients with acromegaly and hyperthyroidism, the results before treatment were compared with those after treatment.

The followings results were obtained.

1) Fasting levels of IRG in 5 normal subjects without staying overnight, 12 diabetics, 4 acromegalic patients and 8 subjects treated with glucosteroids were significantly higher than those in the control group of 9 normal subjects. In the patients with insulinoma, Cushing syndrome, hyperthyroidism and hypothyroidism, the fasting IRG levels were normal.

2) The mean total net increase of IRG after arginine infusion ( $\Sigma$ IRG) in Cushing syndrome and diabetes and the patients treated with glucosteroids were higher than those in normal control subjects,

but the differences were not significant.  $\Sigma$ IRG in acromegalic patients both before and after treatment were significantly lower compared with those in the control group.  $\Sigma$ IRG in hyperthyroidism and hypothyroidism were normal.

3) The IRG peak levels after arginine infusion in 3 of the 4 acromegalic patients after treatment became lower compared with the peak levels before treatment. High fasting levels of IRI in the acromegalic patients before treatment were normalized after treatment.

4) Fasting levels of IRI in the patients with insulinoma and acromegaly were significantly higher compared with those in the control group.

5) The mean total net increase of IRI after arginine infusion ( $\Sigma$ IRI) in the patients with Cushing syndrome and hypothyroidism were significantly higher, and  $\Sigma$ IRI in diabetics and patients with hyperthyroidism were significantly lower than those in the control group.

6) The low  $\Sigma$ IRI in the patients with hyperthyroidism before treatment were normalized after treatment.

7) One of the 5 patients with hypothyroidism showed abnormal high fasting IRG level (650 pg/ml) and high response to arginine (peak level: 1280 pg/ml).

## 目次

### I はじめに

### II 対象ならびに方法

### III 成績

1. 正常者のアルギニン負荷による血漿膵グルカゴン、インスリンおよび血糖の推移

2. 糖尿病、各種内分泌疾患ならびにステロイド治療患者のアルギニン負荷による膵グルカゴン、インスリンおよび血糖の推移

a. 糖尿病ならびにインスリンノーマ

b. クッシング症候群ならびにステロイド治療患者

c. 末端肥大症

d. 甲状腺機能亢進症ならびに甲状腺機能低下症

3. アルギニン負荷による膵グルカゴン、インスリン、血糖の total net increase

### IV 考按

### V 結論

### 文献

## I はじめに

近年グルカゴンの免疫学的測定法が開発され<sup>1)~4)</sup>、とくに膵グルカゴンに特異的抗血清が作成された<sup>5)</sup>ことにより、膵から分泌されるグルカゴンの測定が可能となつた。正常者ではアルギニン負荷により膵グルカゴンが著明に上昇することから、糖尿病ならびに各種内分泌疾患患者に対し

ても、アルギニン負荷による膵グルカゴン反応が数多く報告されるようになった。<sup>6)~18)</sup>著者は、糖尿病ならびに各種内分泌疾患、とくにインスリンノーマ、クッシング症候群、末端肥大症、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、ステロイド長期投与患者について、アルギニン負荷による膵グルカゴンとインスリンの反応を、血糖反応とともに比較検討した。さらに末端肥大症患者ならびに甲状腺機能亢進症患者については、治療前後における検討も行なつた。

## II 対象ならびに方法

検査対象正常者は14例であるが、そのうち9例(男6例、女3例)は、前夜9時より検査室にて1泊させ、入院患者と同様朝8:00~8:30a.m.より検査施行、残りの5例(男4例、女1例)は、自宅より検査のため、徒歩、バス、電車などで来院し検査を施行した。このうち1泊して検査した9例を正常対照群とした。患者は当病院内科に入院中の糖尿病患者12例(男6例、女6例)、インスリンノーマ3例(全例男性)、クッシング症候群5例(男1例、女4例)、ステロイド治療患者8例(男1例、女7例)、末端肥大症4例(男3例、女1例)、甲状腺機能亢進症6例(男5例、女1例)、甲状腺機能低下症5例(全例女性)である。

糖尿病患者はいずれも肝、腎その他に著患なく、100g経口ブドウ糖負荷試験その他によつて糖尿病と診断され

た未治療の症例である。クッシング症候群は、血中コルチゾール高値で、諸種検査で副腎の腫瘍と診断し、5例中4例は手術にて腺腫を確認し得た症例である。インスリノーマは、全例に Whipple の trias を認め、手術にて腫瘍を確認した。ステロイド治療患者の基礎疾患は、全身性エリテマトーデス5例、ネフローゼ症候群2例、浸出性肋膜炎1例であり、すべて原疾患が安定し血沈の正常化した症例で、prednisolone 換算量1000mg 以上の長期投与を受けているものであつた。末端肥大症患者の4例中3例は手術、1例はライナック照射術の治療を施行したが、治療前と治療後においてアルギニン負荷試験を施行し得た。甲状腺機能亢進症および低下症は、基礎代謝率、Triosorb resin sponge uptake, thyroxine 値などの甲状腺機能検査および臨床所見にて診断し得た症例である。甲状腺機能亢進症患者は、100g 糖負荷試験の成績で、耐糖能正常群と異常群に分類した。また治療（メルカゾール総量360~1955mg 投与）後においても、アルギニン負荷試験を再度行うことのできた4例については、その成績を治療前後で比較検討した。なお以上の糖

尿病以外の内分泌疾患患者において、糖尿病の家族歴を有するもの、明らかな一次性糖尿病を合併するものは除外した。

負荷試験は原則として前夜からの安静臥床後に行なつたが、上述の正常者の5例のみは、本院来院後30分の安静臥床後に負荷試験を行なつた。アルギニン負荷試験として、10% L-アルギニン300ml を30分で静脈より点滴注入し、他側の肘静脈より0, 15, 30, 45, 60, 90, 120分にヘパリン加試験管に採血した。採血後直ちに氷水中に入れ、速やかに冷却遠沈し、血漿を-20°Cに凍結保存した。なお、膵グルカゴン測定用の血液には、トラジロール注入液（Bayer, Leberkusen, 10000KIU/ml）を5%となるように予め加えた後、血漿を遠沈分離した。膵グルカゴンは Unger らの方法<sup>19)</sup>で測定したが、膵グルカゴンに特異的な抗グルカゴン血清30K は、Texas Southwestern University (Dalas) の Diabetes Reserch Fund より購入した。血漿インスリンは2抗体法<sup>20)</sup>により、血糖は血漿をグルコースオキシダーゼ法を用いたオートアナライザー法により測定した。

表1 糖尿病, ステロイド治療患者, 各種内分泌疾患のアルギニン負荷に伴う血漿 IRG, IRI, 並びに血糖の変化

疾患名	症例数	IRG (μg/ml)												IRI (μU/ml)												Glucose (mg/dl)												Mean ± SE
		0	15	30	45	60	90	120	0	15	30	45	60	90	120	0	15	30	45	60	90	120分	0	15	30	45	60	90	120分									
正対照群	9	127 ± 17	392 ± 24	421 ± 28	348 ± 15	287 ± 15	214 ± 13	205 ± 17	11 ± 2	43 ± 8	60 ± 11	47 ± 9	20 ± 3	12 ± 2	9 ± 2	84 ± 3	104 ± 4	108 ± 7	89 ± 4	77 ± 3	75 ± 4	80 ± 3	104 ± 4	111 ± 6	115 ± 7	96 ± 7	77 ± 6	74 ± 5	82 ± 6	108 ± 7	111 ± 6	115 ± 7	96 ± 7	77 ± 6	74 ± 5	82 ± 6	Mean ± SE	
正対照群	5	212 ± 34	459 ± 60	507 ± 55	468 ± 48	319 ± 50	287 ± 49	262 ± 58	12 ± 2	40 ± 13	51 ± 18	48 ± 21	26 ± 8	12 ± 2	11 ± 2	85 ± 8	111 ± 6	115 ± 7	96 ± 7	77 ± 6	74 ± 5	82 ± 6	111 ± 6	115 ± 7	96 ± 7	77 ± 6	74 ± 5	82 ± 6	115 ± 7	96 ± 7	77 ± 6	74 ± 5	82 ± 6					
糖尿病	12	228 ± 31	559 ± 62	706 ± 87	507 ± 48	423 ± 55	309 ± 42	262 ± 40	14 ± 2	27 ± 5	30 ± 6	24 ± 5	26 ± 5	22 ± 4	18 ± 3	212 ± 20	218 ± 19	228 ± 19	241 ± 20	235 ± 18	215 ± 20	196 ± 18	218 ± 19	228 ± 19	241 ± 20	235 ± 18	215 ± 20	196 ± 18	228 ± 19	241 ± 20	235 ± 18	215 ± 20	196 ± 18					
インスリノーマ	3	176 ± 35	443 ± 44	454 ± 30	360 ± 38	276 ± 46	163 ± 43	228 ± 24	24 ± 5	51 ± 11	45 ± 11	38 ± 2	37 ± 4	23 ± 4	24 ± 3	33 ± 8	50 ± 9	57 ± 9	56 ± 10	48 ± 12	37 ± 7	33 ± 8	50 ± 9	57 ± 9	56 ± 10	48 ± 12	37 ± 7	33 ± 8	57 ± 9	56 ± 10	48 ± 12	37 ± 7	33 ± 8					
クッシング症候群	5	169 ± 50	605 ± 153	598 ± 130	571 ± 114	418 ± 82	279 ± 28	195 ± 40	18 ± 4	66 ± 13	89 ± 21	91 ± 22	84 ± 21	5 ± 6	5 ± 3	97 ± 6	138 ± 13	159 ± 11	165 ± 11	160 ± 11	135 ± 13	110 ± 13	138 ± 13	159 ± 11	165 ± 11	160 ± 11	135 ± 13	110 ± 13	159 ± 11	165 ± 11	160 ± 11	135 ± 13	110 ± 13					
ステロイド治療患者	8	188 ± 19	444 ± 89	521 ± 61	448 ± 32	410 ± 36	291 ± 45	219 ± 33	16 ± 3	66 ± 21	74 ± 15	65 ± 13	37 ± 7	22 ± 4	17 ± 4	78 ± 2	100 ± 2	107 ± 7	91 ± 5	79 ± 6	74 ± 4	77 ± 4	100 ± 2	107 ± 7	91 ± 5	79 ± 6	74 ± 4	77 ± 4	107 ± 7	91 ± 5	79 ± 6	74 ± 4	77 ± 4					
末端肥大症 (治療前)	4	248 ± 48	415 ± 74	515 ± 55	341 ± 61	265 ± 61	267 ± 59	251 ± 65	29 ± 10	56 ± 15	86 ± 34	66 ± 28	48 ± 24	29 ± 9	30 ± 11	145 ± 46	195 ± 67	186 ± 67	177 ± 69	173 ± 70	168 ± 71	158 ± 62	195 ± 67	186 ± 67	177 ± 69	173 ± 70	168 ± 71	158 ± 62	186 ± 67	177 ± 69	173 ± 70	168 ± 71	158 ± 62					
末端肥大症 (治療後)	4	163 ± 45	298 ± 44	340 ± 35	266 ± 52	216 ± 43	223 ± 39	210 ± 24	13 ± 2	36 ± 12	43 ± 15	34 ± 15	20 ± 4	19 ± 4	15 ± 3	104 ± 3	122 ± 23	140 ± 25	148 ± 25	140 ± 26	121 ± 18	104 ± 10	122 ± 23	140 ± 25	148 ± 25	140 ± 26	121 ± 18	104 ± 10	140 ± 25	148 ± 25	140 ± 26	121 ± 18	104 ± 10					
甲状腺機能亢進症 (治療前)	6	169 ± 34	396 ± 110	342 ± 68	305 ± 66	313 ± 72	232 ± 62	221 ± 30	11 ± 2	13 ± 4	14 ± 5	12 ± 3	10 ± 2	10 ± 2	10 ± 2	83 ± 6	84 ± 7	92 ± 8	85 ± 9	83 ± 12	84 ± 11	83 ± 8	84 ± 7	92 ± 8	85 ± 9	83 ± 12	84 ± 11	83 ± 8	92 ± 8	85 ± 9	83 ± 12	84 ± 11	83 ± 8					
甲状腺機能亢進症 (治療後)	4	230 ± 46	365 ± 136	490 ± 153	467 ± 102	302 ± 69	342 ± 117	305 ± 67	12 ± 2	30 ± 11	33 ± 12	18 ± 6	15 ± 3	12 ± 3	13 ± 3	77 ± 2	93 ± 4	80 ± 6	77 ± 9	70 ± 9	80 ± 5	79 ± 2	93 ± 4	80 ± 6	77 ± 9	70 ± 9	80 ± 5	79 ± 2	80 ± 6	77 ± 9	70 ± 9	80 ± 5	79 ± 2					
甲状腺機能低下症	4 (5)	170 ± 46	355 ± 79	500 ± 104	355 ± 68	200 ± 40	175 ± 39	158 ± 43	15 ± 3	61 ± 14	69 ± 16	43 ± 14	29 ± 8	19 ± 3	11 ± 3	78 ± 9	91 ± 10	91 ± 10	74 ± 12	70 ± 10	70 ± 9	73 ± 6	91 ± 10	91 ± 10	74 ± 12	70 ± 10	70 ± 9	73 ± 6	91 ± 10	74 ± 12	70 ± 10	70 ± 9	73 ± 6					

(1) : P < 0.05, 2 : P < 0.02, 3 : P < 0.01, 4 : P < 0.005, 5 : P < 0.001, 1, 2, 3, 4, 5は有意の高値, 1, 2, 3, 4, 5は有意の低値

### III 成績

#### 1. 正常者のアルギニン負荷による血漿膵グルカゴン、インスリンおよび血糖の推移 (表1, 図1)

正常対照群として、院内1泊後に検査した正常者9例(男6例, 女3例)の膵グルカゴン前値は $127 \pm 17$  pg/ml で、アルギニン負荷後30分で、頂値 $421 \pm 28$  pg/ml と有意の上昇がみられた ( $P < 0.001$ )。来院当日に、30分の安静後に検査した

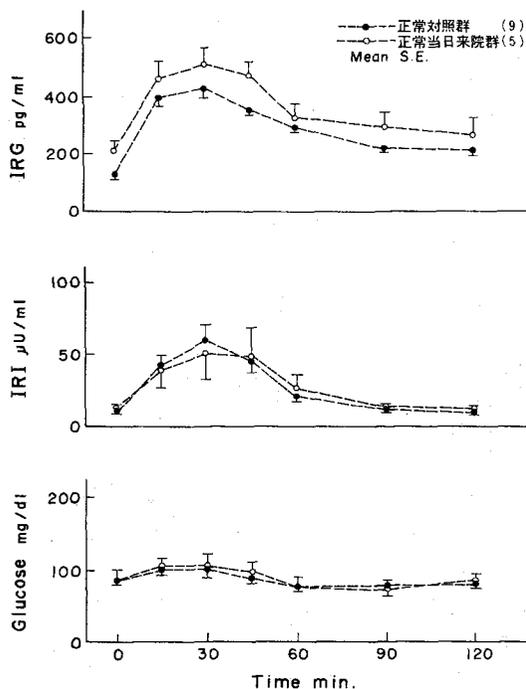


図1 正常者のアルギニン負荷に伴う血漿 IRG, IRI, 並びに血糖の変化

正常者5例(男4例, 女1例)の前値は $212 \pm 34$  pg/ml と上述の9例よりも高値 ( $P < 0.05$ ) で、頂値も $507 \pm 55$  pg/ml と高い傾向にあつた。インスリン前値は、正常者の1泊群と当日来院群で、おのおの $11 \pm 2$  μU/ml,  $12 \pm 2$  μU/ml と差がなく、負荷後30分の頂値もそれぞれ $60 \pm 11$  μU/ml,  $51 \pm 8$  μU/ml で有意の差はなかつた。血糖値も、院内1泊後ならびに来院当日検査を行なつた正常者のおのおの間で差はなく、それぞれ $85 \pm 3$  mg/dl,  $85 \pm 8$  mg/dl で、頂値は $108 \pm 7$  mg/dl,  $115 \pm 8$  mg/dl

であつた。以後正常対照群としては院内1泊群のみを用いた。

#### 2. 糖尿病, 各種内分泌疾患ならびにステロイド治療患者のアルギニン負荷による血漿膵グルカゴン、インスリンおよび血糖の推移 (表1, 図2 ~ 8)

##### a. 糖尿病ならびにインスリノーマ (図2)

糖尿病12例の膵グルカゴン前値 $228 \pm 31$  pg/ml は、正常者1泊群に比し高値 ( $P < 0.02$ ) であり、アルギニン負荷後の値も負荷後15, 30, 45分

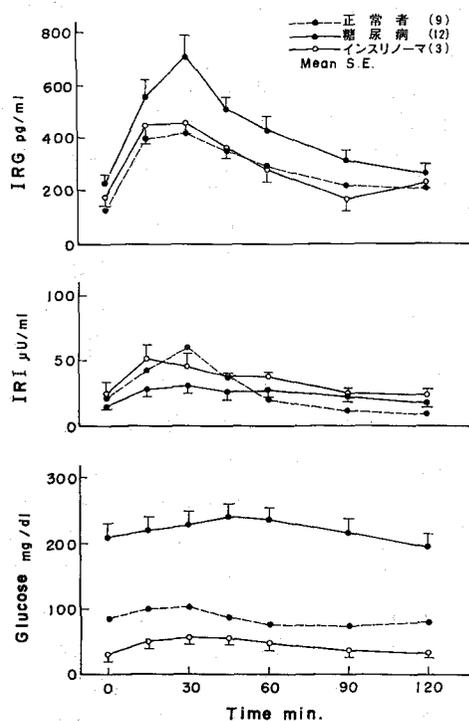


図2 糖尿病, インスリノーマのアルギニン負荷に伴う血漿 IRG, IRI, 並びに血糖の変化

で明らかに高値 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.02$ ,  $P < 0.02$ ) であつた。インスリノーマ3例の膵グルカゴン前値 $176 \pm 35$  pg/ml およびアルギニン負荷後30分での頂値 $454 \pm 30$  pg/ml は、正常者と差がなかつた。糖尿病の膵グルカゴン値は、前値および負荷後の各時点で、いずれもインスリノーマに比べ高い傾向にあつたが、両群で有意の差とはならなかつた。

糖尿病のインスリン前値 $14 \pm 2 \mu\text{U/ml}$ は、正常者の前値 $11 \pm 2 \mu\text{U/ml}$ と有意の差はなく、アルギニン負荷後30分の頂値 $30 \pm 6 \mu\text{U/ml}$ は、正常者の頂値 $60 \pm 11 \mu\text{U/ml}$ に比べ有意に低値 ( $P < 0.02$ )であった。インスリノーマのインスリン前値 $24 \pm 9 \mu\text{U/ml}$ は、正常者のインスリン前値より高値 ( $P < 0.05$ )で、アルギニン負荷後30分の頂値 $45 \pm 11 \mu\text{U/ml}$ は、正常者の頂値と差がなかった。しかし、アルギニン負荷後60, 90, 120分の値は、それぞれ $37 \pm 4 \mu\text{U/ml}$ ,  $23 \pm 4 \mu\text{U/ml}$ ,  $24 \pm 3 \mu\text{U/ml}$ と正常者のそれぞれの時点における値に比べ、有意に高値 (各時点で、それぞれ  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ )であった。糖尿病のインスリン前値は、インスリノーマの前値に比べ低い傾向があり、負荷後15分値は、インスリノーマに比べ有意に低値 ( $P < 0.05$ )を示した。

糖尿病の血糖の前値および負荷後の各時点での血糖値は、正常者より極めて高値 ( $P < 0.05 \sim P < 0.001$ )で、インスリノーマの血糖前値および負荷後の各時点での血糖値は、正常者より低値 ( $P < 0.01 \sim P < 0.001$ )であった。

#### b. クッシング症候群ならびにステロイド治療患者 (図3)

クッシング症候群5例の膵グルカゴン前値 $169 \pm 50 \text{pg/ml}$ は、正常者の前値に比し有意の差がなく、アルギニン負荷後の値は45, 60, 90分で高値 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.02$ ,  $P < 0.05$ )であった。アルギニン負荷後15分の頂値 $605 \pm 153 \text{pg/ml}$ および負荷後30分の値 $598 \pm 130 \text{pg/ml}$ は、正常者に比べ高い傾向にあったが、有意の差には至らなかった。ステロイド治療患者8例の膵グルカゴン前値 $188 \pm 19 \text{pg/ml}$ は、正常者の前値より高値 ( $P < 0.05$ )で、アルギニン負荷後の値は45, 60分で、正常者の値より高値 ( $P < 0.02$ ,  $P < 0.001$ )であった。クッシング症候群とステロイド治療患者との膵グルカゴンの比較では、前値およびアルギニン負荷後の各時点で有意の差はなかった。

クッシング症候群のインスリン前値 $18 \pm 4 \mu\text{U/ml}$ は、正常者の前値 $11 \pm 2 \mu\text{U/ml}$ に比し有意の差はなく、アルギニン負荷後45, 60, 90, 120分

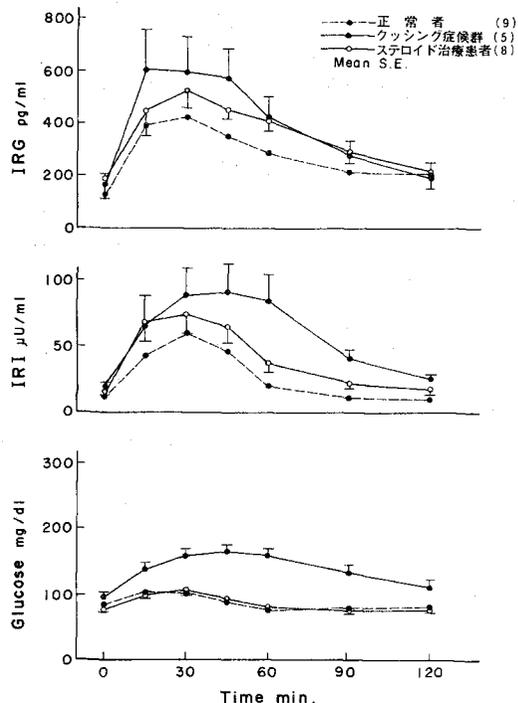


図3 クッシング症候群、ステロイド治療患者のアルギニン負荷に伴う血漿 IRG, IRI, 並びに血糖の変化

では高値 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ )を示した。頂値は負荷後45分で $91 \pm 22 \mu\text{U/ml}$ であった。クッシング症候群とステロイド治療患者との血中インスリンの比較では、前値およびアルギニン負荷後15, 30, 45, 120分では差がなく、負荷後60, 90分でクッシング症候群が高値 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ )を示した。

クッシング症候群の血糖前値 $97 \pm 6 \text{mg/dl}$ は、正常者の前値と差はなかったが、アルギニン負荷後15分から120分までの各時点で、正常者に比べ極めて高値 ( $P < 0.02 \sim P < 0.001$ )を示し、頂値は負荷後45分で $165 \pm 11 \text{mg/dl}$ であった。ステロイド治療患者の血糖は、前値およびアルギニン負荷後の各時点の値で、正常者と有意の差はなかった。クッシング症候群の血糖前値は、ステロイド治療患者の前値に比し高値 ( $P < 0.05$ )を示し、アルギニン負荷後の各時点の値も、クッシング症候群がステロイド治療患者に比べ極めて高値 ( $P$

$<0.02 \sim P < 0.01$ ) であつた。

### c. 末端肥大症 (図4)

末端肥大症の膵グルカゴン前値 $248 \pm 48 \text{ pg/ml}$ は、正常者の前値に比し有意に高値 ( $P < 0.02$ ) を示し、アルギニン負荷後30分の頂値 $515 \pm 55 \text{ pg/ml}$ も、正常者に比べ極めて高値 ( $P < 0.005$ ) であつた。インスリン前値 $29 \pm 10 \mu\text{U/ml}$ も、正常者の前値に比し有意に高値 ( $P < 0.05$ ) を示した。アルギニン負荷後30分の頂値 $86 \pm 34 \mu\text{U/ml}$ は、正常者に比し有意の差ではなかつたが、90、

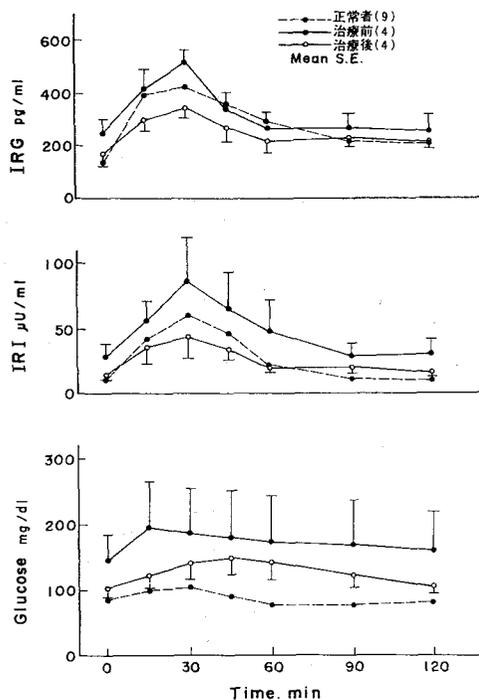


図4 末端肥大症のアルギニン負荷に伴う血漿 IRG, IRI, 並びに血糖の変化 (治療前後)

120分の値は、正常者に比し有意に高値 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ) を示した。血糖は、前値およびアルギニン負荷後の各時点の平均値において、正常者に比し高値であつたが、有意の差には至らなかつた。

治療後の膵グルカゴン前値 $163 \pm 45 \text{ pg/ml}$ およびアルギニン負荷後の頂値 $340 \pm 35 \text{ pg/ml}$ は正常化し、特に負荷後の頂値は、治療前の値に比し有意の低下 ( $P < 0.05$ ) を示した。治療後のインス

リン前値 $13 \pm 1 \mu\text{U/ml}$ およびアルギニン負荷後30分の頂値 $43 \pm 15 \mu\text{U/ml}$ は、治療前に比し低下を示し、アルギニン負荷後90、120分の値も正常化した。治療後の血糖前値 $104 \pm 14 \text{ mg/dl}$ およびアルギニン負荷後45分の頂値 $148 \pm 25 \text{ mg/dl}$ は、治療前に比し低下を示したが、有意の差はなかつた。治療後のアルギニン負荷後の各時点での血糖値は、治療前に比し低下の傾向にあつたが、有意の差ではなく、正常者との比較では、負荷後45、60、90、120分でなお有意の高値 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.005$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.02$ ) を示した。

### d. 甲状腺機能亢進症ならびに甲状腺機能低下症 (図5～図7)

甲状腺機能亢進症6例の膵グルカゴン前値 $169 \pm 34 \text{ pg/ml}$ およびアルギニン負荷後15分の頂値 $396 \pm 110 \text{ pg/ml}$ は、正常者と差がなかつた。甲状腺機能低下症4例の膵グルカゴン前値 $170 \pm 46 \text{ pg/ml}$ およびアルギニン負荷後の頂値 $500 \pm 104 \text{ pg/ml}$ は、正常者と有意の差がなかつた。甲状腺機

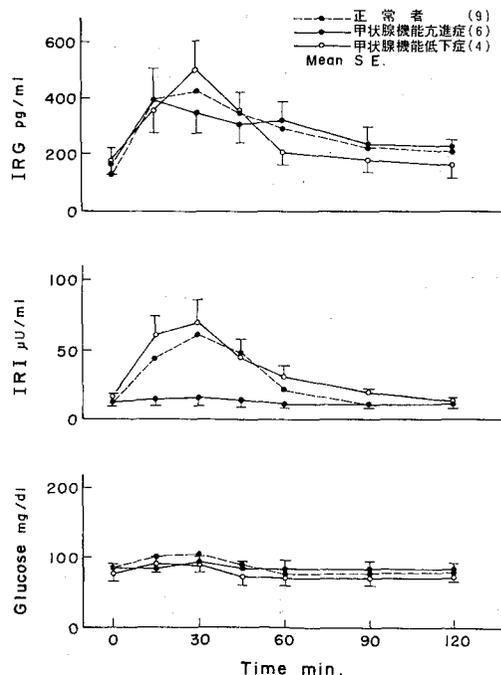


図5 甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症のアルギニン負荷に伴う血漿 IRG, IRI, 並びに血糖の変化

能亢進症と甲状腺機能低下症の膵グルカゴン前値およびアルギニン負荷後の各時点の両者の値の間にも有意の差がなかった。

甲状腺機能亢進症のインスリン前値 $11 \pm 2 \mu\text{U/ml}$ は、正常者の前値と差がなく、アルギニン負荷後30分の頂値 $14 \pm 5 \mu\text{U/ml}$ は、正常者に比し低値 ( $P < 0.01$ ) を示した。さらに、負荷後15, 45, 60分の値も正常者に比し明らかに低値 ( $P < 0.02$ ,  $P < 0.02$ ,  $P < 0.01$ ) を示し、ほとんど無反応であった。甲状腺機能低下症のインスリン前値 $15 \pm 3 \mu\text{U/ml}$ は、正常者と差がなく、アルギニン負荷後30分の頂値 $85 \pm 25 \mu\text{U/ml}$ も正常者と比し有意の差はなかった。甲状腺機能亢進症のインスリン前値は、甲状腺機能低下症の前値に比し差はなかったが、アルギニン負荷後15, 30, 45, 60, 90分の値は、甲状腺機能亢進症で明らかに低値 ( $P < 0.005$ ,  $P < 0.02$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.02$ ) を示した。

甲状腺機能亢進症の血糖前値は、正常者の前値と差がなく、アルギニン負荷後15分で低値 ( $P < 0.05$ ) を示したが、負荷後30分の頂値 $92 \pm 8 \text{mg/dl}$ は正常者と有意の差がなかった。甲状腺機能低下症の血糖前値 $78 \pm 9 \text{mg/dl}$ およびアルギニン負荷後の頂値 $91 \pm 10 \text{mg/dl}$ は、正常者の前値および負荷後の頂値と比較し有意の差はなかった。甲状腺機能亢進症と甲状腺機能低下症の血糖は、前値およびアルギニン負荷後の各時点で有意の差はなかった。

甲状腺機能亢進症の中で、耐糖能異常群3例の膵グルカゴン前値 $148 \pm 54 \text{pg/ml}$ は、正常者の前値と有意の差がなく、アルギニン負荷後の頂値 $285 \pm 12 \text{pg/ml}$ は、正常者に比し低値 ( $P < 0.05$ ) を示した。インスリン前値 $10 \pm 1 \mu\text{U/ml}$ は、正常者の前値と差がなく、アルギニン負荷後45分の頂値 $10 \pm 2 \mu\text{U/ml}$ は、正常者に比し低値 ( $P < 0.05$ ) を示した。さらに、負荷後15, 30, 60分の値も、正常者に比し低値 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ) を示した。甲状腺機能亢進症の中で耐糖能正常群3例の膵グルカゴン、インスリン、血糖は、前値およびアルギニン負荷後の各時点での値とも、正常者と有意の差とはならなかった。ただしインス

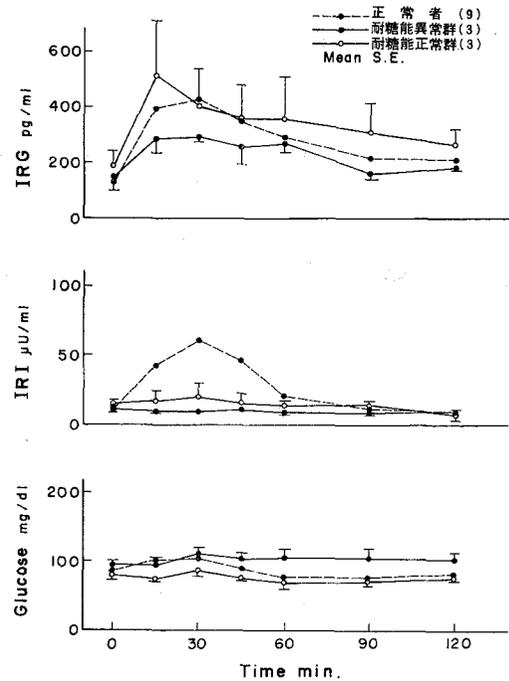


図6 甲状腺機能亢進症のアルギニン負荷に伴う血漿 IRG, IRI, 並びに血糖の変化 (耐糖能異常群と正常群)

リンの反応は、正常者に比べ低値の傾向を示した (図6)。甲状腺機能亢進症6例中、耐糖能異常を示した3例の膵グルカゴン前値およびアルギニン負荷後の各時点での値は、耐糖能正常であった3例の膵グルカゴン前値およびアルギニン負荷後の各時点での値に比し、低値の傾向にあつたが、有意の差とはならなかった。

甲状腺機能亢進症6例中、治療後も検索し得た4例の治療前後を比較すると、膵グルカゴンは、頂値に至る時間が15分から30分と遅れ、正常者の頂値に至る時間と同じとなつた。またアルギニン負荷後15分の血糖低値は、治療後正常化した。インスリンは、アルギニン負荷後の値で正常化の傾向にあつたが、治療前の値に比し、有意の上昇は得られなかった (図7)。

甲状腺機能低下症5例中1例に、膵グルカゴン前値 $650 \text{pg/ml}$ 、アルギニン負荷後の頂値 $1280 \text{pg/ml}$ と特異な高値を示し、インスリン反応も、前値

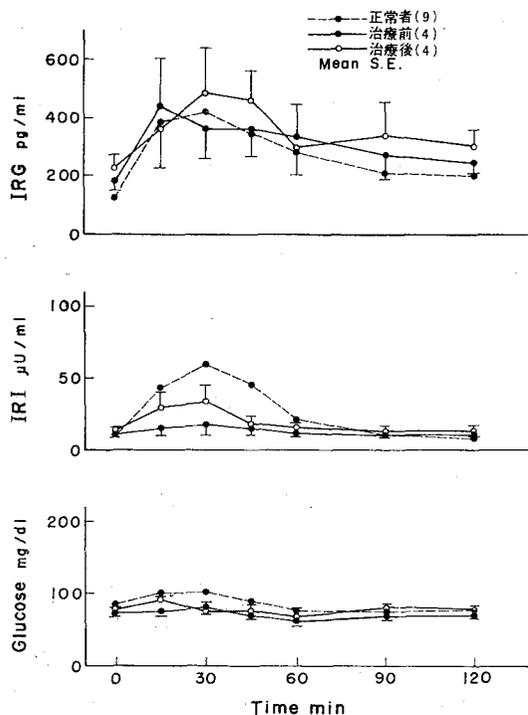


図7 甲状腺機能亢進症のアルギニン負荷に伴う血漿 IRG, IRI, 並びに血糖の変化 (治療前後)

8 $\mu$ U/ml より頂値210 $\mu$ U/ml と極めて高反応を示した症例がみられた。他の4例の膵グルカゴンは、前値および反応ともに、正常対照群とほぼ同等か、やや高かった。

### 3. アルギニン負荷による膵グルカゴン、インスリン、血糖の total net increase (図8)

糖尿病、各種内分泌疾患ならびにステロイド治療患者において、アルギニン負荷前膵グルカゴン値が、負荷後の膵グルカゴン反応に及ぼす影響を検討した。そのため、アルギニン負荷後の各時点における膵グルカゴン値より負荷前の膵グルカゴン値を差引き、それらの値の120分値までの和を、膵グルカゴンの total net increase ( $\Sigma$ IRG) として計算した。同様な計算を、インスリンならびに血糖についても行なった。

クッシング症候群、糖尿病、ステロイド治療患者の  $\Sigma$ IRG は、正常者に比べ高値の傾向にあったが、有意の差はなかった。また来院当日検査し

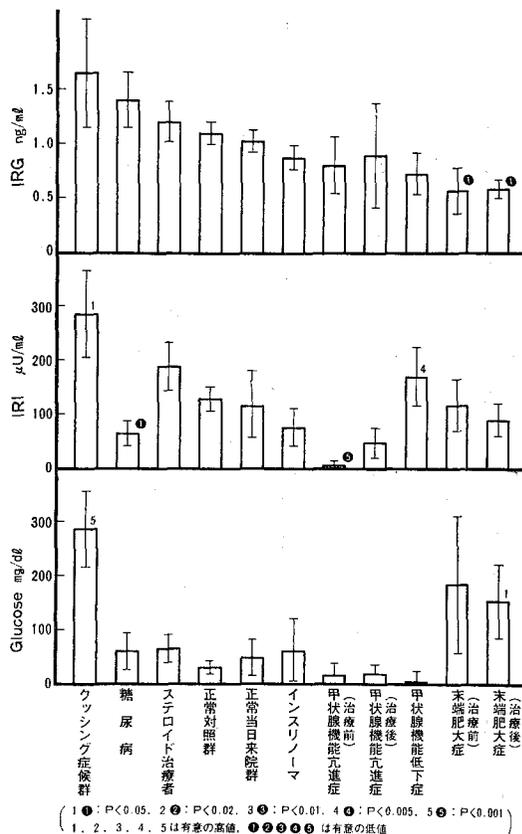


図8 アルギニン負荷後の膵グルカゴン、インスリン並びに血糖の total net increase

た正常者の  $\Sigma$ IRG は、院内1泊後検査した正常者と比べ差がなかった。末端肥大症の治療前の  $\Sigma$ IRG は、正常者に比し有意の低値 ( $P < 0.05$ ) を示し、治療後の  $\Sigma$ IRG も様に低値 ( $P < 0.05$ ) を示した。糖尿病、甲状腺機能亢進症におけるインスリンの total net increase ( $\Sigma$ IRI) は、正常者に比し低値 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.005$ ) を示し、クッシング症候群、甲状腺機能低下症の  $\Sigma$ IRI は高値 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.005$ ) を示した。ステロイド治療患者、インスリノーマ、末端肥大症治療前後の  $\Sigma$ IRI は、正常者に比し有意の差はなかった。クッシング症候群の血糖の total net increase は、正常者に比し明らかに高く ( $P < 0.001$ )、糖尿病、ステロイド治療患者、治療前末端肥大症における血糖の total net increase は、正常者に比

し高い傾向にあつたが、有意の差はなかつた。末端肥大症の血糖の total net increase は、治療前は各症例間のばらつきが大きく、正常者と有意の差が得られなかつたのに比し、治療後のそれは有意の高値 ( $P < 0.05$ ) を示した。甲状腺疾患の、血糖の total net increase は、正常者に比し低値の傾向にあつたが、有意の差はなかつた。

#### IV 考 案

膵グルカゴンは、室内歩行程度の運動や軽いストレスにては、安静状態と比較しても有意の差はみられない<sup>21)</sup>。しかし激しい運動および強いストレスにては、膵グルカゴンの分泌亢進がみられる<sup>22)~25)</sup>。したがって、条件を一定にするため、本報告の疾患症例は全例入院患者とした。また自宅より来院時までのストレスを避けるため、正常者の9例を、前日夜より検査室に1泊させ、これをもつて正常対照群として、各疾患群の成績をこの正常対照群と比較することとした。

糖尿病のアルギニン負荷に伴う膵グルカゴン分泌に関する報告は数多くみられるが<sup>6)~12)</sup>、各種内分泌疾患の膵グルカゴン分泌についての報告<sup>13)~18)</sup>、ステロイド治療患者の膵グルカゴン分泌についての報告<sup>26)~27)</sup>は数多ない。

正常者の院内1泊後検査した正常対照群と、正常者で来院当日検査した群との膵グルカゴンは、後者において、前値および負荷後45分の値が高値 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.02$ ) を示したが、前値の影響を除去した  $\Sigma$ IRG は両群で差が無く、正常来院群でみたアルギニン負荷後の反応高値は、単に前値の高グルカゴン値が加算されたものといえる。自宅より検査室までの所要時間および交通機関の利用経路によつては激しいストレスが加わる可能性もあり、ストレスホルモンとも言われる膵グルカゴンを論ずる場合、検査開始時までの安静状態を充分検討しておかないと、検査結果を間違つて解釈することになると思われる。すなわち、もし当日来院の正常者5例の負荷前膵グルカゴン値  $212 \pm 34 \text{ pg/ml}$  を対照とすると、これは入院中の糖尿病患者の前値  $228 \pm 31 \text{ pg/ml}$  にほぼ等しいことになるわけで、糖尿病患者における膵グルカゴンの

負荷前値の上昇は認められなくなるわけである。

糖尿病および糖代謝異常をきたす内分泌疾患の一部にみられる高膵グルカゴン反応の機序は不明である。ラットの膵血流実験において、膵グルカゴン、インスリン分泌は、ブドウ糖濃度の影響を受け<sup>28)</sup>、また高濃度下でのアルギニンに対するグルカゴン分泌は低く、インスリン分泌は高い。反対に低ブドウ糖濃度下でのアルギニンに対するグルカゴン分泌は高く、インスリン分泌は低いとの報告がある<sup>29)</sup>。糖尿病、クッシング症候群では、アルギニン負荷前および負荷後の高血糖状態にもかかわらず、膵グルカゴンは高反応を示し、インスリーノマでは明らかな低血糖状態にもかかわらず膵グルカゴン反応は正常であつた。しかし膵 $\alpha$ 細胞は、急速な血糖値の下降に反応するものであり、低い血糖値そのものは膵グルカゴン分泌を刺激するのに必要でなく、緩徐に起こる血糖の変化では、膵グルカゴンの上昇はわずかであつたとの報告がある<sup>31)</sup>。なお今回の報告における糖尿病、クッシング症候群、インスリーノマの血糖の total net increase は正常者に比し有意の差がないことより、これらの例でアルギニン負荷後の血糖値変動が膵グルカゴン分泌に及ぼした影響は少ないと思われる。糖尿病、クッシング症候群の  $\Sigma$ IRG の平均値は高く、アルギニン負荷後の膵グルカゴン実測値は、負荷前値の高値に、 $\Sigma$ IRG の高反応が加算されたものと考えられる。糖尿病におけるこのような膵グルカゴン分泌の異常は、膵 $\alpha$ 細胞そのものの異常であるとする考えの他に、全身的な代謝異常が関与するとの考えがある<sup>14)</sup>。若年型インスリン依存性糖尿病の膵グルカゴンの過剰反応については、インスリン不足による二次的な変化であるため、インスリンの静脈内注入によつて正常者と同じくらいの血中インスリン濃度を保つと、アルギニン負荷による膵グルカゴン反応は正常化すると報告がある<sup>32)~33)</sup>。これに対し Raskin ら<sup>34)</sup>は、成人型糖尿病においては、インスリン静脈内注入により血中インスリン濃度を正常者と同等としても、膵グルカゴン反応は正常化しなかつたと報告している。Unger ら<sup>35)</sup>も、成人型

糖尿病に45分間のインスリン静脈内注入をして血糖を低下させたにもかかわらず、膵グルカゴンの低下がみられず、インスリン欠乏のみでは糖尿病の膵グルカゴンの過剰反応は説明できないと報告している。しかし糖尿病患者の代謝異常を、インスリン、経口血糖降下剤、食事療法などにより改善すると、膵グルカゴン分泌も正常化することにより、二次的な変化が主であるというものもある<sup>10) 14) 36)</sup>。

クッシング症候群のアルギニン負荷時のインスリン反応は過剰反応を示し、糖尿病のアルギニン負荷時のインスリン低反応とは異なつたものであつた。しかしアルギニンに対する膵グルカゴン反応は、クッシング症候群、糖尿病の両者でともに高反応であつた。この成績からは、アルギニン負荷時のインスリンの変化が、膵グルカゴン分泌に直接影響しているという考え方には賛成できないことになる。クッシング症候群の膵 $\alpha$ 細胞の糖認知機構に異常があるか否かは不明であるが、アルギニンによる膵グルカゴンの高反応は、上昇した血中グルココルチコイドの直接の作用でなく、血中グルココルチコイドの慢性過剰状態による高アミノ酸血症という代謝異常が関与すると考えるものもある<sup>26) 27)</sup>。

著者の成績でも、耐糖能が正常で、アルギニン負荷による血糖の変動も正常であり、しかも慢性の高グルココルチコイド状態にあると推測されるステロイド長期投与患者の膵グルカゴンの負荷前値およびアルギニン負荷後の反応が高いという結果が得られた。このことから、慢性高グルココルチコイド状態によりもたらされた高血糖以外の代謝異常が、膵 $\alpha$ 細胞機能を亢進させている可能性を示しているとも考えられる。Marco 氏<sup>26)</sup>は、ヒトに prednisolone 100mg を5分間で経静脈的に注入した際、血糖上昇はみられたが、膵グルカゴン、インスリン値、さらに血漿  $\alpha$ -aminonitrogen 値は変化しなかつたという。さらに prednisolone 40mg/日4日間および Prednisolone 60mg/日3日間経口投与により、はじめて膵グルカゴン、インスリン、さらに血漿  $\alpha$ -aminonitrogen 値の上昇

が得られたことより、ステロイドによる高膵グルカゴン反応は、膵 $\alpha$ 細胞への直接作用ではないとしている。すなわち、彼らはステロイドの慢性投与によつて起こつてくる高ノミノ酸血症が、ステロイドによる高血糖の抑制効果以上に膵グルカゴン分泌を促進しているためであると報告している。また Marco 氏<sup>37)</sup>は、prednisolone (0.2~0.3mg/日) を4日間投与したラットの膵島を用いて、また prednisolone をラット膵島の incubation medium 中へ添加することによつて、膵グルカゴン分泌反応を検討した。その結果、膵島のグルカゴン含有量 および medium 中へのグルカゴン、インスリン分泌は有意の上昇がなく、アルギニン添加により、対照に比しグルカゴン、インスリン分泌が有意に上昇したという。すなわち、グルカコルチコイドによる高膵グルカゴン血症は、グルカゴン放出に対するグルココルチコイドの直接効果でもなければ、グルカゴン合成を増進させるためでもないという。

Marco 氏<sup>26)</sup>のヒトにおける報告では、アミノ酸の分析は行なつていないが、Wise 氏<sup>27)</sup>は、正常者に dexamethazone 2mg/日を投与し、血中 alanine と膵グルカゴンの基礎値の上昇が得られ、さらに蛋白食および alanine の静脈内注入により、正常者に比し膵グルカゴンの高反応が得られたとした。なお alanine 以外のノミノ酸の上昇はみられなかつたという。さらに彼らはクッシング症候群患者にも、同様に高 alanine 血症と高膵グルカゴン値を証明し、alanine 注入による膵グルカゴンの高反応も得られたことより、急性および慢性の高グルココルチコイド状態に因る高 alanine 血症が、高膵グルカゴンに大きく寄与していると考えた。このようにして起こつた膵 $\alpha$ 細胞の分泌亢進が、ステロイドの糖新生および催糖尿病作用として貢献しているのかもしれないと述べている。しかし高グルココルチコイドがもたらす高インスリン血症には、高 alanine 血症だけでは説明出来ないという報告もあり<sup>38)</sup>、膵 $\alpha$ 、 $\beta$ 細胞の分泌機能に及ぼすグルココルチコイドの影響については、今後更に検討する必要がある

る。

大根田ら<sup>18)</sup>は、インスリノーマについて検討し、アルギニンの膵グルカゴン反応は、7例中4例に上昇がみられたが、前値のばらつきが大きく、また悪性インスリノーマの症例で比較的高値であつたと報告している。著者の報告中、インスリノーマは3例であるが、いずれも入院中の安定した状態にある良性腫瘍であり、アルギニン負荷に対して正常の膵グルカゴン反応を示した。インスリンの急激な低血糖刺激に対しては、膵グルカゴン分泌がみられるが、慢性の低血糖状態に生体が適合していれば、低血糖が膵グルカゴン分泌の刺激として効果がないことも考えられるので、慢性の低血糖状態に生体が適合しているか否かの差も、膵グルカゴン分泌に影響すると思われる。症例数が少なく、本報告と大根田らの報告<sup>18)</sup>の結果が相反すると断定することはできない。

末端肥大症の膵グルカゴンは、糖尿病、クッシング症候群と同様、アルギニン負荷に対し過剰反応を示すようであつた。Farmerら<sup>39)</sup>は、犬の実験で成長ホルモンが直接膵グルカゴン分泌を促進しなかつたと報告し、Tong-Yuanら<sup>40)</sup>は、ブドウ糖の存在に関係なく、ラットの膵灌流実験で、ウシ成長ホルモンの生理学的量により、膵グルカゴン分泌をみたと報告している。またGoldfineら<sup>16)</sup>は、活動性末端肥大症では、アルギニン負荷により膵グルカゴンは高反応を示し、非活動性末端肥大症では、活動性末端肥大症および正常者に比し低反応で、インスリンの反応も同様に低反応であつたとしている。さらに彼らは、治療前後に検索し得た1例では、治療後もアルギニン負荷による膵グルカゴン、インスリン分泌は全く改善がみられず、血糖前値は低下し、アルギニン負荷後の血糖の変化も殆んどみられなかつたと報告している。全例が活動性であつた著者の報告の末端肥大症では、膵グルカゴンのアルギニン負荷後の頂値は有意に高く、これまでの他の報告<sup>16)17)</sup>と一致した。治療後の膵グルカゴン前値は、全例が治療前に比し低下し、アルギニン負荷後の膵グルカゴン頂値は、治療前に比し有意に低下し、4例中3

例は正常以下の反応となつた。しかし治療前後での $\Sigma$ IRGを比較すると差がなく、治療前の負荷後の高値は、負荷前値の膵グルカゴン高値が加算されたものであつて、アルギニン負荷に対する反応そのものはむしろ低いといえた。未治療末端肥大症の負荷前膵グルカゴン高値が、過剰の成長ホルモンの直接作用によるものか、二次的な代謝異常によるものか明らかではない。

以上の報告に対し、清野らは<sup>17)</sup>、成長ホルモン単独欠損症の膵グルカゴン前値およびアルギニン負荷後の膵グルカゴン反応は、正常者に比し高いと報告している。またBlackardら<sup>41)</sup>は、成長ホルモン低下症患者の膵グルカゴン前値およびアルギニン負荷後の反応は、正常者に比し高い傾向にあり、彼らに成長ホルモン10単位を5日間連続投与すると、膵グルカゴンの前値およびアルギニン負荷後の膵グルカゴン反応は低下する傾向にあつたと報告している。Lanら<sup>42)</sup>は、ラットを用いての実験で、下垂体摘出後、膵グルカゴンの有意の上昇をみており、成長ホルモン(0.1mg/100g体重)の隔日投与3週間後、上昇した膵グルカゴンは抑制され、正常となつたと報告している。彼らの成績からは、下垂体に異常のあるヒトおよびラットにおいて、成長ホルモンの直接作用はむしろ膵グルカゴン分泌に抑制的に作用すると思われる。本報告の未治療末端肥大症の $\Sigma$ IRGの低値および治療後の $\Sigma$ IRGの低値は、過剰な成長ホルモンによるものかもしれない。ただし未治療末端肥大症のアルギニン負荷前の膵グルカゴン高値は治療後に全例低下し、その時点では、治療前耐糖能の高度異常を示した1例のみが耐糖能の改善をみたが、他の3例の耐糖能は変化がなかつた。成長ホルモン過剰による糖代謝異常と他の二次的な代謝異常が、末端肥大症のアルギニン負荷前の膵グルカゴン高値に影響しているのかもしれない。

甲状腺機能亢進症のアルギニン負荷による膵グルカゴン反応は、正常者と差がなかつたが、6例中耐糖能異常を示した3例の膵グルカゴン反応は、正常者に比し低反応であり、耐糖能正常を示した3例は、耐糖能異常を示した3例に比しより

高反応を示す傾向にあり、糖尿病患者では、糖尿病状態の程度の高度な者ほど、アルギニン負荷より膵グルカゴンが高反応を示したという結果<sup>10)</sup>と相反した反応を示し、興味ある結果であつた。甲状腺機能亢進症の膵グルカゴン分泌は、正常と差がなかつたとする清野らの報告<sup>15)</sup>と、低反応であつたとする島らの報告<sup>43)</sup>の相違は、アルギニン注入速度の違いの他に、本報告で耐糖能異常のある群と耐糖能正常の群で差のみられたように、負荷試験対象とした甲状腺機能亢進症の病態に差があつた可能性も考えられる。

今回の報告では、甲状腺機能亢進症のアルギニン負荷によるインスリン、血糖の反応は共に低ないし無反応であり、従来の報告<sup>13)15)43)~46)</sup>と一致していた。甲状腺機能亢進症のインスリン分泌は、各種甲状腺機能検査と逆相関の関係にあり、甲状腺ホルモンと直接関係があるとする報告<sup>45)</sup>がある。また Malaisse ら<sup>46)</sup>はラットに甲状腺ホルモンを大量投与 (2,000 $\mu$ g/kg 体重) すると、膵ラ氏島のインスリン含有量の低下とインスリン分泌の低下がみられ、甲状腺ホルモンが膵ラ氏島の機能に影響を及ぼしていると報告している。最近の報告では、アルギニン刺激によるインスリン分泌には、ブドウ糖の役割が重要であり、甲状腺機能亢進症のアルギニンによるインスリン分泌は、第2相のみが強く影響を受けると述べられている。島ら<sup>43)</sup>は、甲状腺機能亢進症のインスリン低血糖刺激に、膵グルカゴン、C-peptide immunoreactivity の反応が正常であつたことより、甲状腺機能亢進症の膵 $\alpha$ 、 $\beta$ 細胞の糖認知機構は正常で、アルギニンに対する機能的な欠陥があると述べている。甲状腺機能亢進症のアルギニン刺激に対する膵グルカゴン、インスリン、血糖の諸変化は、膵グルカゴン、インスリン、血糖、甲状腺ホルモンおよび甲状腺ホルモン過剰状態に伴う二次的な代謝異常が影響していると思われる。

甲状腺機能低下症のアルギニン負荷による膵グルカゴン、インスリン反応は過剰反応を示すとの報告があり<sup>13)~15)</sup>、膵グルカゴン分泌過剰の原因

は、原疾患にもとづく代謝異常の結果生じたものであると考えられている。本報告で、甲状腺機能低下症のアルギニン負荷による膵グルカゴン反応が、正常者に比し有意の差がみられなかつた原因の一つは、対象とした本症例の患者の代謝異常の程度が少なかつた可能性も考えられる。また本報告の1症例に、前値が650pg/ml と異常高値を示した症例があり、特異な症例である可能性があり、検定にて除外した (1%以下の危険率)。

Christensen<sup>49)</sup>は、甲状腺機能低下症患者では、安静時の血中 noradrenaline が正常者に比し高値を示し、さらに立位状態において血中カテコールアミンが正常者に比し高値であつたと報告している。検査前の安静の程度による血中カテコールアミン値の差が、本報告と他の報告者との膵グルカゴン分泌の相違に影響している可能性も考えられる。

本報告の甲状腺機能低下症のインスリンは、アルギニン負荷後の頂値のみの比較では、正常対照群と差がなかつたが、 $\Sigma$ IRI は正常対照群に比し明らかに高く、甲状腺機能低下症のアルギニン負荷に対するインスリン反応は高反応であるとするこれまでの報告<sup>13)~15)</sup>と一致していた。しかし Malaisse ら<sup>46)</sup>は、甲状腺摘出したラットのインスリン分泌は低く、Thyroxine (15 $\mu$ g/kg 体重) の投与によつてインスリン分泌が正常化したと報告しており、甲状腺ホルモンの完全欠除では、インスリン分泌は低下すると考えられる。松崎ら<sup>50)</sup>は、甲状腺機能低下症のインスリン分泌には、肥満あるいは成長ホルモンその他のホルモンの関与が大きく、成長ホルモン分泌の低下していた症例では、アルギニン負荷によるインスリン分泌は低下していたと報告している。

上述のように、アルギニン負荷による膵グルカゴンやインスリン分泌は、各種ホルモンによつて複雑に影響を受けているものであり、今後さらに検討する必要があるものが多い。また膵グルカゴンの高値の症例で、近年血中膵グルカゴンをゲル濾過にて分けてみると、種々の分画に分けられる事が報告されており<sup>51)52)</sup>、この面からの検討も必

要である。

また消化管ごとに胃底部からも、膵グルカゴンと全く区別のできないホルモンが分泌されることも報告されており<sup>60)</sup>、この面からの検討は今後の研究にまつれる。

## V 結 論

入院中の未治療糖尿病12例、インスリノーマ3例、クッシング症候群5例、甲状腺機能亢進症6例、甲状腺機能低下症5例、末端肥大症4例、ステロイド治療患者8例に対し、10% L-アルギニン300mlを30分かけて点滴静注し、血漿膵グルカゴン、インスリン、血糖の反応を2時間にわたり測定した。アルギニン負荷後の、前値に対するグルカゴンおよびインスリン測定値の上昇を、それぞれ  $\Sigma RG$ 、 $\Sigma IRI$  として示した。特に甲状腺機能亢進症4例と末端肥大症4例においては、治療前後に同様の負荷試験を行ない、治療による反応の変化を検討した。また正常者5例にも外来で通院させ同様の検査を行なった。これらに対し、病院内に1泊して検査した9例の正常者を正常対照群として比較検討した。

1) 当日来院し30分間の安静をとつた後に検査した正常者の膵グルカゴン前値は、前夜より病院内に1泊して検査した正常対照群に比し高値で、アルギニン負荷後の頂値も高値であつた。このことより膵グルカゴンに関する検索では1晩の安静を必要とすることが示された。

2) 糖尿病患者の膵グルカゴン前値は、正常対照群に比し高かつたが、 $\Sigma IRG$  は有意の高値といえるまでには至らなかつた。

3) インスリノーマ患者の膵グルカゴン前値および  $\Sigma IRG$  は、正常対照群と差がなかつた。

4) クッシング症候群の膵グルカゴン前値および  $\Sigma IRG$  は、正常対照群に比し有意の高値とはならなかつた。

5) ステロイド治療患者の膵グルカゴン前値は、正常対照群に比し高かつたが、 $\Sigma IRG$  は正常対照群と有意の差がなかつた。

6) 末端肥大症の膵グルカゴン前値およびアルギニン負荷後の頂値は、正常対照群に比し有意に

高かつたが、 $\Sigma IRG$  は正常対照群に比し有意に低値を示したことより、アルギニン負荷後の膵グルカゴン高値は、前値の高値が加算されたものと考えられ、反応は低いといえた。末端肥大症の治療後のアルギニン負荷による膵グルカゴン頂値は、4例中3例が治療前に比し低く、また治療後4例の  $\Sigma IRG$  は、治療前の  $\Sigma IRG$  と同様、正常対照群に比し有意に低かつた。治療前のインスリン前値は、正常対照群に比し有意に高値であつたが、治療後のインスリン前値は正常対照群と差がなかつた。 $\Sigma IRI$  は治療前後ともに正常対照群と差がなかつた。

7) 甲状腺機能亢進症の膵グルカゴン前値、 $\Sigma IRG$  はともに正常対照群と差がなかつた。しかし甲状腺機能亢進症のうち、耐糖能異常群に限つてみると、 $\Sigma IRG$  は正常対照群に比し有意に低かつた。なお甲状腺機能亢進症6例の  $\Sigma IRI$  は、正常対照群に比し明らかに低かつたが、治療後の  $\Sigma IRI$  は、正常対照群と比し有意の差がなかつた。

8) 甲状腺機能低下症の膵グルカゴンは、1例の例外を除き、前値および  $\Sigma IRG$  ともに正常対照群と差がなかつた。インスリン前値は正常対照群と差がなかつたが、 $\Sigma IRI$  は明らかに高かつた。

稿を終るにあたり、鎮目和夫教授、平田幸正教授のご校閲を深謝致します。終始ご指導頂き、ご校閲頂きました田坂仁正講師に深謝致します。

またご協力頂きました内科教室員各位に感謝致します。

(本論文の要旨は第17回、第19回日本糖尿病学会総会、ならびに第23回日本内分泌学会東部部会総会にて発表した。)

## 文 献

- 1) Unger, R.H., A.M. Eisentraut, M.S. McCall, S. Keller, H.C. Lanz and L.L. Madison: Glucagon antibody and their use for immunoassay for glucagon. Proc Soc Exp Biol Med 102 621~623(1959)
- 2) Oprskov, H.: Wick chromatography for rapid and reliable immunoassay of insulin,

- glucagon and growth hormone. *Nature* **219** 193~195 (1968)
- 3) **Hazzard, W.R., P.M. Crockford, K.D. Buchanan, J.E. Vance, R. Chen and R.H. Williams:** A double antibody immunoassay for glucagon. *Diabetes* **17** 179~186 (1968)
  - 4) **Shima, K. and P.P. Foa:** A double antibody assay for glucagon. *Clin Chim Acta* **22** 511~520 (1968)
  - 5) **Eisentraut, A.M., A. Ohneda, E. Aquilar-Parada and R.H. Unger:** Immunologic discrimination between pancreatic glucagon and enteric glucagon-like immunoreactivity (GLI) in tissues and plasma. *Diabetes* **17** (Abst) 321~322 (1968)
  - 6) **Ohneda, A., M. Sato, K. Matsuda, A. Yanbe, Y. Maruhama and S. Yamagata:** plasma glucagon response to blood glucose fall, gastrointestinal hormones and arginine in man. *Tohoku J exp Med* **107** 241~251 (1972)
  - 7) **Gossain, V.V., M.L. Matate and R.K. Kalkhoff:** Relative influence of obesity and diabetes on plasma alpha-cell glucagon. *JCE & M* **38** 238~243 (1974)
  - 8) **Ohneda, A., S. Ishi, K. Horigome and S. Yamagata:** Glucagon response to arginine after treatment of diabetes mellitus. *Diabetes* **24**(9) 811~819 (1975)
  - 9) **Josefsberg, Z., et al.:** Plasma glucagon response to arginine infusion in children and adolescents with diabetes mellitus. *Clin Endo (Oxf)* **4**(5) 487~491 (1975)
  - 10) **田坂仁正・関根万喜男・岩谷征子・横須賀智子:** 糖尿病患者の血中膵グルカゴン動態. 東京女子医科大学雑誌 **45** (10) 873~880 (1975)
  - 11) **Palmer, J.P., J.W. Benson, R.M. Walter and J.W. Ensink:** Arginine-stimulated acute phase of insulin and glucagon secretion in diabetic subjects. *J Clin Invest* **58**(9) 565~570 (1976)
  - 12) **Aronoff, S.L., P.H. Benett, N.B. Rushforth, M. Miller and R.H. Unger:** Arginine-stimulated hyperglucagonemia in diabetic Pima Indians. *Diabetes* **25**(5) 404~407(1976)
  - 13) **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膵グルカゴンならびにインスリン反応. *糖尿病* **18** (2) 121~128 (1975)
  - 14) **後藤康生・清野 裕・田港朝彦・池田正毅・倉八博之・桜井英雄・井村裕夫:** 一次性糖尿病ならびに内分泌疾患における治療経過中の膵グルカゴン反応の推移. *糖尿病* **19**(3) 277~284 (1976)
  - 15) **Yutaka Seino, Y. Goto, T. Taminato, M. Ikeda and H. Imura:** Plasma insulin and glucagon responses to arginine in patients with thyroid dysfunction. *JCE & M* **38**(6) 1136~1140 (1974)
  - 16) **Goldfine, I.D., L. Kirsteins and A.M. Lawrence:** Excessive glucagon responses to arginine in active acromegaly. *Horm Metab Res* **4** 97~100 (1971)
  - 17) **清野 裕・田港朝彦・後藤康生・井上喜通・門脇誠三・服部正宏・森幸三郎・加藤譲・松倉茂・井村裕夫:** 末端肥大症, 成長ホルモン単独欠損症におけるグルカゴン分泌動態. *糖尿病* **20** (1)76~81 (1977)
  - 18) **大根田昭・松田 精・佐藤宗彦・山家 啓・丸浜喜亮・山形徹一:** インスリンノーマにおける膵グルカゴン反応. *日本内分泌学会雑誌* **49** (2) 495 (1973)
  - 19) **Unger, R.H., E. Aquilar-Parade, W.A. Müller and A.M. Eisentraut:** Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* **49** 837~848 (1970)
  - 20) **Morgan, C.R. and M.A. Lazaraw:** Immunoassay of insulin: two antibody system plasma insulin levels of normal, subdiabetic and diabetic rats. *Diabetes* **12** 115~126 (1963)
  - 21) **Yoshimasa Tasaka, M. Sekine and K. Shizume:** Levels of pancreatic glucagon, insulin and glucose during twenty-four hours of the day in normal subjects. *Horm Metab Res* **7** 205~206 (1975)
  - 22) **Bloom, S.R., P.M. Daniel, D.I. Johnston, Olivia Ogawa and O.E. Pratt:** Changes in glucagon levels associated with anxiety or stress. *Psychal Med* **2** 426~427 (1972)
  - 23) **Felig, P., J. Wahren, R. Hendler and G. Ahlborg:** Plasma glucagon level in exercising man. *NEJ of Med* **287**(4) 184~185 (1972)
  - 24) **Bloom, S.R., P.M. Daniel, D.I. Johnston, Olivia Ogawa and O.E. Pratt:** Release of glucagon, induced by stress. *Q J of Exp Phy* **58** 99~108 (1973)
  - 25) **Harvey, W.D., G.R. Faloona and R.H. Unger:** The effect of adrenergic blockade on exercise-induced hyperglucagonemia. *Endocrinology* **94**(5) 1254~1258 (1974)
  - 26) **Marco, J., C. Calle, D. Román, M. Diaz-Fierros, M.L. Villaneva and I. Valverde:** Hyperglucagonism induced by glucocorticoid treatment in man. *NEJ of Med* **288**(3) 128

- ~131 (1973)
- 27) **Jonathan, K.W., R. Hendler and P. Felig:** Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentrations in man. *J Clin Invest* **52** (11) 2774~2782 (1973)
- 28) **Pagliara, A.S., S.N. Stillings, B.A. Hover, D.M. Martin and F.F. Matinsky:** Glucose Moduration of aminoacid-induced glucagon and insulin release in the isolated perfused rat pancreas. *J Clin Invest* **54** 819 ~832 (1974)
- 29) **Gerich, J.E., M.A. Charles and G.M. Grodsky:** 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)
- 30) **Gerich, J.E., V. Schneider, S.E. Dippe, M. Langlois, C. Noacco, J.H. Karam and P.H. Forsham:** Characterization of the glucagon response to hypoglycemia in man. *JCE & M* **38**(1) 77~82 (1974)
- 31) 大根田昭・佐藤宗彦・松田 精・山家 啓: 糖質の 膵グルカゴン分泌に及ぼす効果. 臨床化学シンポジウム 11 (8) 161~164 (1971)
- 32) **Gerich, J.E., M. Lorenzi, E. Tsalikian, M.V. Bohannon, V. Schneider, J.H. Karam and P.H. Forsham:** Effects of acute insuline withdrawal and administration on plasma glucagon responses to intravenous arginine in insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes* **25**(10) 955~960 (1976)
- 33) **Gerich, J.E., E. Tsalikian, M. Lorenzi, V. Schneider, N.V. Bohannon, G. Gustafson and J.H. Karana:** Normalization of fasting hyperglucagonemia and excessive glucagon responses to intravenous arginine in human diabetes mellitus by prolonged infusion of insulin. *JCE & M* **41** 1178~1180 (1975)
- 34) **Raskin, P., I. Aydin and R.H. Unger:** Effect of insulin on the exaggerated glucagon response to arginine stimulation in diabetes mellitus. *Diabetes* **25**(3) 227~229 (1976)
- 35) **Unger, R.H., L.L. Madison and W.A. Müller:** Abnormal alpha cell function in diabetics. Response to insuline. *Diabetes* **21** 301~307 (1972)
- 36) 豊島博行・吉田隆司・市原紀久雄・野中共平・垂井清一郎: 糖尿病患者の IRG 反応, とくに治療 (食餌療法を含む) による効果について. *糖尿病* **17** (suppl) 85 (1974)
- 37) **Marco, J., C. Calle, J.A. Hedo and M.L. Villanueva:** Enhanced glucagon secreiotn by pancreatic islets from predonine-treated mice. *Diabetologia* **12** 307~311 (1976)
- 38) 川合厚生・葛谷信貞: グルココルチコイドがもたらす高インスリン血症の機序について. *糖尿病* **18** (4) 372~378 (1975)
- 39) **Farmer, R.W., E.D. Pellizzari, L.F. Fabre, Jr., K. Nonaka, T. Sugase and P.P. Foa:** Failure of growth hormone to stimulate glucagon secretion. *Proc Soc Exp Biol Med* **138** 491~493 (1971)
- 40) **Tong-Yuan Tai and Sumer Pek:** Direct stimulation by growth hormone of glucagon and insulin release from isolated rat pancreas. *Endocrinology* **99**(3) 669~677 (1976)
- 41) **Blackard, W.G., S.S. Andrews and E.J. Lazarus:** Effect of growth hormone deficiency on glucagon secretion. *Proc Soc Exp Biol Med* **143** 1042~1043 (1973)
- 42) **Lan, V.V., N. Yamaguchi, M. Garcia, E.R. Ramey and J.C. Penhos:** Effect of hypophysectomy and adrenalectomy on glucagon and insulin concentration. *Endocrinology* **94**(3) 671~675 (1974)
- 43) **Shima, K., N. Sawazaki, R. Tanaka, S. Morishita, S. Tarui and M. Nishikawa:** The pancreatic alpha and beta cells responses to l-arginine and insulin-induced hypoglycemia in hyperthyroidism. *Acta Enocrinologica* **83** 114~122 (1976)
- 44) **Modigliani, E., G. Strauch, G. Delzant et Glibert-Dreyfus:** Étude de la sécrétion d'insuline au cours de la perfusion d'arginine. *REV Franç Études Clin et Biol* **14** 267~275 (1969)
- 45) 鈴木 洋: 甲状腺機能とアルギニンによるインスリン分泌. *糖尿病* **17** (5) 433~441(1974)
- 46) **Malaisse, F.J., F. Malaisse-Lagae and Edward F. McCraw:** Effects of thyroid function upon insulin secretion. *Diabetes* **16**(9) 643~646 (1967)
- 47) 吉江康正・鈴木 洋・小林節雄・竹村喜弘: アルギニンによるインスリン分泌の第一相と第二相. *糖尿病* **18** (5) 461~467 (1975)
- 48) **Imura, H., Y. Seino, M. Ikeda, T. Taminato, Y. Miyamoto and Y. Goto:** Impaired plasma insulin response to arginine in hyperthyroidism. *Diabetes* **25**(10) 961~968 (1976)
- 49) **Christensen, N.J.:** Increased levels of plasma noradrenalin in hypothyroidism. *JCE & M* **35**(3) 359~363 (1972)
- 50) 松崎 宸・内村英正・長滝重信・金沢康徳・赤沼安夫・井出健彦・小坂樹徳: 甲状腺機能低下症に於けるインスリン分泌. 日本内分泌学会

- 雑誌 49 (9) 1227 (1973)
- 51) **Valverde, I., M. L. Villanueva, I. Lozano and J. Marco:** Presence of glucagon immunoreactivity in the globulin fraction of human plasma ("Big plasma glucagon"). *JCE & M* **39** 1090~1098 (1974)
- 52) **Weir, G.C., S.D. Knowlton and D.B. Martin:** High molecular weight glucagon-like immunoreactivity in plasma. *JCE & M* **40** 296~302 (1975)
- 53) 佐々木英夫・伊藤正毅・蛭谷 功・佐藤幸示・**R.H. Unger:** Extra pancreatic glucagon の研究. 第1報 Gut glucagon について, 糖尿病 18 (Suppl) 94 (1975)
-