

# 末端肥大症の病態並びに治療に 関する研究

## 第 一 編

### 各種薬物負荷に対する血漿成長ホルモンの反応性に関する研究

岡山大学医学部第三内科 (主任:大藤 真 教授)

花 房 学

(昭和53年4月13日受稿)

#### 緒 言

爾来, 末端肥大症の原因は, 自律性を持った下垂体腺腫よりの成長ホルモン (Growth Hormone, 以下 GH と略) の過剰分泌に基づく疾患であるとされて来た (下垂体説). しかし, 近年の内分泌学の進歩により, 末端肥大症における GH 分泌動態が明らかにされるにつれて, 末端肥大症の原因は, 視床下部よりの成長ホルモン放出因子 (Growth Hormone-Releasing Factor: GH-RF) の過剰分泌に基づくもので, 下垂体腺腫は二次的に生じたものであるとする視床下部説が台頭して来た. しかし, 現在これら両説を決定的に支持する結果は得られておらず, 末端肥大症の真の原因が下垂体にあるか, 視床下部にあるかは明らかでない.

今回著者は, 末端肥大症患者に種々の薬物負荷を行い, 血漿 GH の反応を検討することにより, 末端肥大症患者の GH 分泌動態を解明すると共に, 末端肥大症の真の原因を明らかにせんとした.

#### 対象及び方法

活性型末端肥大症患者 14 名を対象とした (表 1). 検査当日は朝絶食とし, 少くとも 1 時間以上安静にせしめ, 下記の各種薬物を負荷し, 負荷前および負荷後必要な時間に採血し, 各 Sample 中の血漿 GH を GH radioimmunoassay kit (ダイナボット) を用いて測定した. なお, 対照として健常人 5 ~ 10

名に同様の負荷を行った (表 2).

#### i) Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) 負荷

絶食安静にした患者の肘静脈より採血後, 500  $\mu$ g の TRH (田辺製薬) を 30 秒以上かけて静注し, 以後 15 分, 30 分, 45 分, 60 分, 90 分, 及び 120 分に採血し, 血漿 GH を測定した.

#### ii) L-dopa 負荷

i) と同様に安静時に採血後, L-dopa (第一製薬) 0.5 g を経口負荷し, 負荷後 30 分, 60 分, 90 分及び 120 分に採血した.

iii) 2-Br- $\alpha$ -ergocryptine (CB-154 負荷) 安静時に採血後, CB-154 (Sandoz Co, サンド药品) 2.5 mg を経口負荷し, 負荷後 30 分, 60 分, 120 分, 180 分, 240 分, 300 分及び 360 分に採血した.

#### iv) glucagon 負荷

安静時に採血後, glucagon (Novo Co, 小玉) 1 mg を皮下注射し, 注射後 30 分, 60 分, 90 分, 120 分, 150 分及び 180 分後に採血した.

#### v) Luteinizing Hormone - Releasing Hormone (LHRH) 負荷

安静時に採血後 LHRH (第一製薬) 100  $\mu$ g を静注し, 注射後 15 分, 30 分, 45 分, 60 分及び 90 分に採血した.

#### vi) glucose 負荷

前値採取後 glucose 50 g を経口負荷し, 負荷後 30 分, 60 分, 90 分及び 120 分に採血した.

表 1. 末端肥大症患者14例の臨床像

	K S	E S	Y K	T K	S Y	H M	M A
sex	M	F	F	F	M	M	M
age	46	41	33	33	57	64	38
height (cm)	174.5	162.5	159	149.5	163.2	167.2	171
weight (kg)	69.5	71.5	63.5	70	68.5	65.2	64
duration of disease	16Y	20Y	1Y	2Y	32Y	25Y	10Y
prognathism	#	#	#	+	#	#	
acral growth	#	#	+	+	+	+	
amenorrhea		+	+	+			
visual disturbance	-	-	-	-	+	-	-
hypertrichosis	-	-	+	-	-	-	-
clinical diabetes mellitus	+	#	-	-	+	-	#
hypertension	+	-	-	-	+	-	-

	Y M	M H	M K	M M	N A	Y A	O S
sex	M	M	M	M	F	F	M
age	29	38	45	39	19	57	28
height (cm)	167		168	171	151.5	157.5	194
weight (kg)	65	65	78	77	57	66.5	120
duration of disease		1Y	25Y	10Y		15Y	20Y
prognathism				#	-	+	#
acral growth				#	+	#	#
amenorrhea						+	
visual disturbance				-	-	-	+
hypertrichosis					-	-	-
clinical diabetes mellitus	-	+	+	-	-	-	-
hypertension	-	-	+	-	-	-	-

## Vii) arginine 負荷

L-arginine 0.5 g/kg b.w. を30分間で点滴静注し、静注開始直前及び30分、60分、90分、120分後に採血した。

## Viii) insulin 負荷

前値採取後、regular insulin 0.1U/kg b.w. を静注し、以後30分、60分、90分に採血した。

## IX) 二重負荷 (CB-154+TRH, 又は CB-154+LHRH)

CB-154, 2.5mg 経口負荷120分後に、TRH 500 $\mu$ g又はLHRH 100 $\mu$ g を静注し、注射直前及び注射後15分、30分、45分、60分、90分、120分に採血した。

X) 2例に、下垂体腺腫部分切除手術の前後、内1例は、術前及び術後130日、235日、313日にL-dopa を負荷し、経時的な血中GHのL-dopa 負荷に対する反応性の変化を比較した。又、2例に、術前及び術後にTRHを負荷し、GHの反応性の変化を検討した。

## 結 果

## TRH 負荷時の血漿GHの反応

健常人10名にTRH 500 $\mu$ g を静注したが、血漿GHの増加はみられなかった。同様に末端肥大症患者13名にTRHを負荷した。4例でTRH負荷後15分から30分に前値の200%を超える明らかな増加がみられ、3例では前値の150%を超える増加がみられた。また、1例は前値の70%以下になる低下反応を示し、残る5例では、血漿GH値の有意の変動は認められなかった(図1)。

## L-dopa 負荷時の血漿GHの反応

健常人6名にL-dopa 500mgを経口負荷した場合の血漿GHの反応は、負荷後30分、60分に軽度の増加を示した。末端肥大症患者12名にL-dopa 500mgを経口負荷した際の血漿GHの反応は、12例中8例で負荷後30分~90分に前値の70%以下の減少がみられた。L-dopa 負荷後、前値の150%を超える増加反応が1例のみみられたが、他の3例では有意の変動は認められなかった(図2)。

## CB-154 負荷時の血漿GHの反応

健常人にCB-154 2.5mgを経口負荷した際の血漿GHの変動は、負荷後150分、180分に血漿GHの増加がみられた。末端肥大症患者11名にCB-154を経口負荷し、11例中8例ではCB-154 負荷後60分から360分に血漿GH値は、前値の50%以下に著明に抑制された。他の3例も、前値の80%程度に抑制された(図3)。また、10例中8例でL-dopa とCB-154に対する反応態度が同様であった。

## glucagon 負荷時の血漿GHの反応

健常人にglucagon 1mgを皮下注射した際の血漿

表 2. 健常人の CB-154, L-dopa, TRH, glucagon 単独投与に対する血中GH の反応動態

	number	before	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'
CB-154	Mean	1.1		0.9		0.9	1.1	1.8	7.5	11.4
	5 ( )									
2.5mg p.o.	SEM	0.1		0.3		0.3	0.1	0.9	6.5	7.5
L-dopa		3.5		7.5		8.4	4.8	5.0		
	6 ( / )									
500mg p.o.		0.8		4.5		4.5	1.8	0.8		
TRH		2.4	2.1	2.8		4.0		4.0		
	10 ( / )									
500 $\mu$ g i.v.		0.5	0.5	0.9		1.2		1.3		
Glucagon		1.8		1.8		1.8	4.7	12.8	27.0	20.8
	10 ( / )									
1mg s.c.		0.3		0.2		0.3	2.0	4.3	6.2	5.1

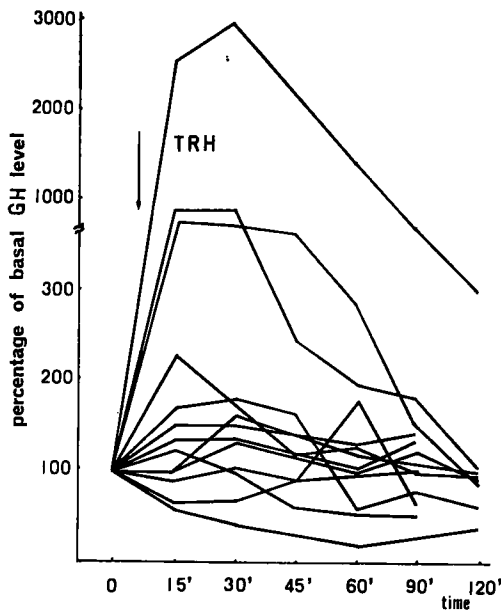


図 1. TRH (500 $\mu$ g i.v.) 負荷時の血漿GHの変動

GHの変動は、表2の如く、負荷後90分から180分に明らかな増加反応が認められた。これに対して、末端肥大症患者10例にglucagonを投与した際は、4例で負荷後30分に血漿GHは前値の60%以下になる低下がみられ、他の3例では、前値の70%前後

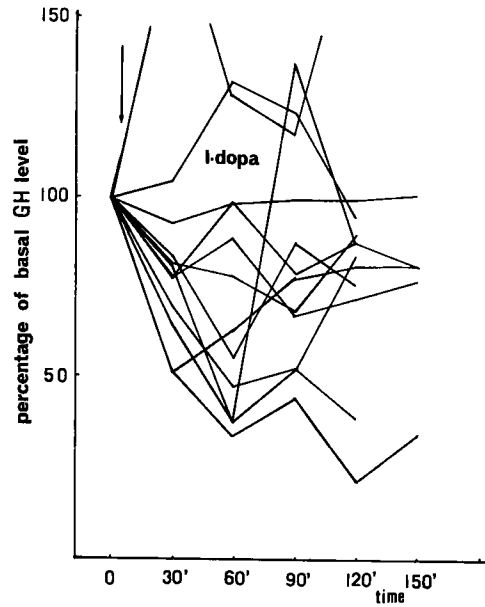


図 2. L-dopa (500mg p.o.) 負荷時の血漿GHの変動

の軽度の低下が認められた。

一方、負荷後120分、150分で健常人と同様の増加反応を示したものは、10例中3例であった。血漿GHの低下がみられず、増加反応のみが認められたのは1例であった(表3)。

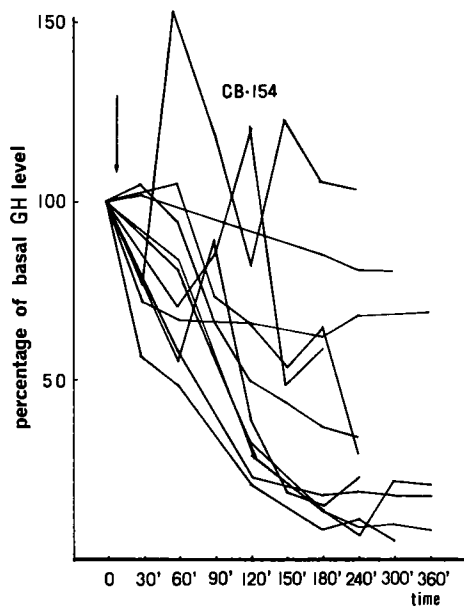


図3. CB-154 (2.5 mg p. o.) 負荷時の血漿GHの変動

#### glucose 負荷時の血漿GHの反応

10例の末端肥大症患者にglucose 負荷をおこなった。全例、負荷後の血漿GH値は5 ng/mg以下にはならず高値が持続した。10例中6例では、血漿GH値はほとんど変化せず、3例で負荷後60分、90分前値の70%以下の低下がみられ、1例で負荷後30分に血漿GHは軽度増加した(表4)。

#### LHRH 負荷時の血漿GHの反応

健常人にLHRH 100 $\mu$ g を静脈内に投与した際は、血漿GHの変動は殆ど認められなかった。一方、末端肥大症患者10例にLHRHを負荷し、2例(KS, TK)にLHRH負荷後15分、30分に明らかな血漿GHの増加が認められ、2例で軽度の増加、他の3例では、負荷後60分、90分前値の60%程度の血漿GH値の低下が認められた。3例では、有意の変動を認めなかった(図4)。

#### arginine 負荷時の血漿GHの反応

健常人にL-arginine (0.5 g/kg b. w.) を30分間に点滴静注した。血漿GH値は、開始後30分から60分にかけて有意に上昇した。末端肥大症患者6例にarginine 負荷をおこなったところ、4例で、健常人と同様な血漿GHの増加がみられた。しかし、

表3. glucagon (1 mg s. c.) 負荷時の血漿GHおよび血糖の変動

sex	age	GH ng/ml		before	30'	60'	90'	120'	150'	180'
		glucose mg/dl								
S Y	M	57	GH	29	12	17	32	31	32	17
			glucose	152	202	232	208	218	176	146
K S	M	46	GH	42	23	61	78	59	65	61
			glucose	172	230	260	244	226	214	236
H A	M	64	GH	43	32	33	56	74	85	108
			glucose	86	180	192	153	104	64	56
M A	M	38	GH	62	41	49	53	60	68	61
			glucose	272	352	384	352	292	236	206
Y M	M	29	GH	250	170	190	200	190	250	
			glucose	96	168	196	184	136	110	
Y K	F	33	GH	215	115	125	125	150	180	130
			glucose	102	162	168	124	84	76	88
E S	F	41	GH	338	338	355	422	330	395	415
			glucose	112	192	236	196	168	142	106
T K	F	33	GH	1340	820	615	805	1025	700	800
			glucose	92	148	136	136	88	72	76
M M	M	39	GH	24	22	32	30	60	70	
			glucose	88	66	82	96			
Y A	F	57	GH	32	28	28	40	50		
			glucose	95	139	98	67	68		

表4. glucose (50 g p. o.) 負荷時の血漿GHおよび血糖の変動

sex	age	G H ng/ml		before	30'	60'	90'	120'
		glucose mg/dl						
S Y	M 57	G H		42	41	43	41	37
		glucose		152	230	186	190	174
K S	M 46	G H		85	78		37	61
		glucose		206	392		328	312
H A	M 64	G H		51	53	46	38	49
		glucose		96	198	196	172	128
M A	M 38	G H		50	52	53	48	38
		glucose		208	360	392	304	344
Y M	M 29	G H		230	250	215	170	170
		glucose		102	132	126	124	98
Y K	F 33	G H		235	245	240	190	220
		glucose		148	172	166	148	128
E S	F 41	G H		390	390	305	247	292
		glucose		128	178	222	272	204
T K	F 33	G H		555	635	348	273	506
		glucose		114	206	218	188	154
M M	M 39	G H		17	18	20.5		24
		glucose		94	140	164		116
Y A	F 57	G H		20	26	19	19	16
		glucose		74	106	106	76	60

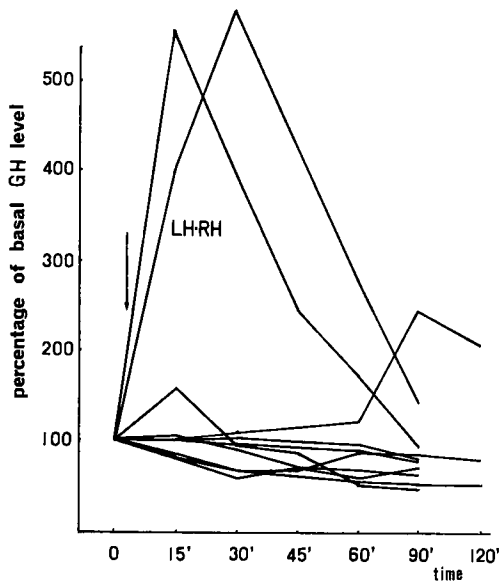


図4. LHRH (100μg i.v.) 負荷時の血漿GHの変動

他の2例では有意の増加は認められなかった(図5)。

健常人にregular insulin (0.1 U/kg b. w.)を静注すると、負荷後30分ないし60分に血漿GH値の明らかな増加がみられた。末端肥大症患者8例に

insulinを負荷し、5例では負荷後血漿GH値はほとんど変動を示さず、3例で健常人同様の血漿GHの増加が認められた(図6)。

二重負荷(CB-154+TRH または CB-154+LHRH)時の血漿GHの反応

CB-154+TRH: CB-154とTRHの両者を二重負荷した6例中5例で、血漿GH値はTRH負荷後、前値の200%を超える増加を示した。この5例中4例は、TRH単独投与にも反応し血漿GHは増加を示した。

CB-154+LHRH: CB-154とLHRHの両者負荷をおこなった7例中、LHRH non-responderでは反応性に変化はみられなかったが、2例のLHRH responderにおいて、TK例(CB-154 non-responder)では、LHRH単独負荷時と同様の反応を示したが、KS例(CB-154 responder)では、LHRHに対する反応は完全に抑制された

下垂体腺腫部分切除手術前後におけるL-dopa負荷、およびTRH負荷に対する血漿GHの反応性の変化

2例の末端肥大症患者(ES, TK)で、下垂体腺腫部分切除手術前後に、L-dopa負荷時の血漿GHの反応について検討した。ES例では、術前L-dopa

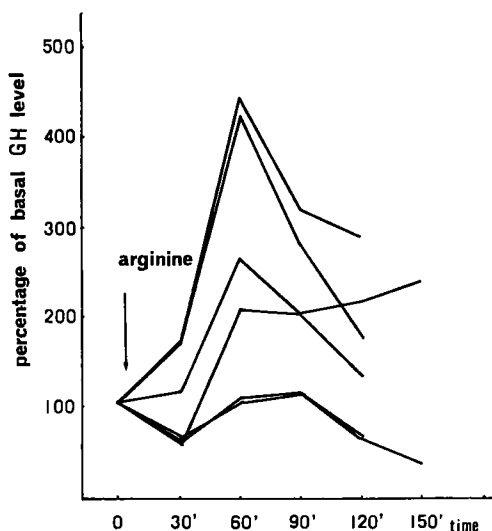


図5. arginine (0.5 g/kg d. i.) 負荷時の血漿GHの変動

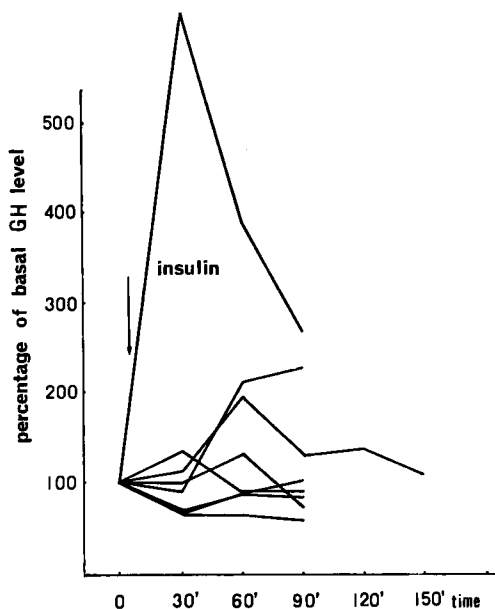


図6. insulin (0.1 U/kg i. v.) 負荷時の血漿GHの変動

500 mg負荷で血漿GH値は、負荷90分後に前値の79%にまで低下したが、術後には、L-dopa 負荷後30分で血漿GH値は、前値の260%になる明らかな増加反応を示した。また、TK例では、術前は早朝の基礎血漿GH値は400~1340ng/mgと、かなり高値であった。術前のL-dopa負荷では、血漿GHは負荷後90分で前値の69%まで低下した。術後は基礎血漿GH値は160~380ng/mlに低下した。L-dopa負荷に対する血漿GHの反応は、術後130日では負荷後60分に前値の253%に達する増加反応がみられたが、術後235日には、前値の158%と、軽度の増加反応がみられたにすぎず、更に、術後313日には、L-dopa 負荷に対する血漿GHの増加反応はもはや認められず、術前と同様、血漿GH値は負荷後90分に前値の69.5%になる低下反応が認められた(表5, 表6)。

TRH負荷では、TK例で、負荷後15分値が術後軽度の増加傾向を示したが、YM例では、15分値は術後減少した(表7, 表8)。

表5.

L-dopa (500 mg p. o.) 負荷時の血漿GHの変動 (術前)

	GH	before	30'	60'	90'	120'
TK	ng/ml	1140	935	895	785	1030
	%	100	82	78.5	68.5	90.4
ES	ng/ml	425	333	420	337	372
	%	100	78.3	98.8	79.2	87.5

表6.

L-dopa (500 mg p. o.) 負荷時の血漿GHの変動 (術後)

	GH	before	30'	60'	90'	120'	150'
TK	*ng/ml	475	400	1200	1050	400	
	%	100	84.2	256.2	221.2	84.2	
ES	ng/ml	270	700	330	420	420	400
	%	100	259.7	122.2	155.6	155.6	148.1
TK	**ng/ml	250	395	367	175		
	%	100	158	146.8	70		
TK	**ng/ml	230	175	175	160		
	%	100	76	76	69.5		

\*術後130日, \*\*術後235日, \*\*\*術後313日

表7. TRH (500  $\mu$ R i. v.) 負荷時の血漿GHの変動(術前)

GH		before	15'	30'	60'	90'	120'
TK	ng/ml	520	720	720	550	690	
	%	100	138	138	106	133	
YM	ng/ml	230	310	240	380	280	230
	%	100	134.8	104.3	165.2	121.7	100

表8. TRH (500  $\mu$ g i. v.) 負荷時の血漿GHの変動(術後)

GH		before	15'	30'	60'	90'
TK	ng/ml	380	900	500	195	490
	%	100	236.8	131.6	51.3	128.9
YM	ng/ml	72	45	120	105	100
	%	100	62.5	166.7	145.8	138.9

考 察

以上、著者は14例の末端肥大症患者に各種の薬物を負荷し、血漿GHの反応について検討した結果、健常人のそれと著しく異っている成績を得た。

さて、健常人においては、TRHを投与しても血漿GHの増加がみられない事は知られているが(1)(2)、神経性食思不振症(3)、腎不全(4)、うつ病(5)、肝硬変症等の疾患患者では、TRH負荷により血漿GHが増加する事が報告されている。一方、ラットや羊では、in vivoにおいてのみでなくin vitroにおいてもTRHは下垂体に直接作用してGH放出を促進する事が明らかにされている(6)(7)(8)。末端肥大症患者では、Irieらが11例の本症でTRH負荷により血漿GHが上昇する事を報告して以来、多くの研究者によりその事実が確認されている(9)(10)。著者らの症例でも、13例中4例で前値の200%を超える増加がみられ、3例で前値の150~200%の増加がみられた。即ち、約半数の本症患者でTRH負荷によりGH分泌が増加する事が推定された。文献的には、70~80%の患者がTRHに反応する事が報告されており、著者らの症例では、やや低率のようである。TRHによるGH分泌の増加は、現在のところTRHが直接下垂体のGH産生細胞に作用してGH分泌を促進するものと考えられている。健常人においては、TRHによりGH分泌が惹起されないのに、末端肥大症においては何故GH分泌が惹起されるかについては現在のところ不明であるが、末端肥大症患者のGH分泌腫瘍細胞の受容体は、健常人のGH分泌細胞のそれとは変化し、TRHと結合し易くなっており、そのためにTRHによりGH分泌が惹起されるものと推定される。しか

るに、先に述べたようにラットや羊のみでなく、ヒトにおいても種々の疾患においてTRHによりGH分泌が惹起されることが報告されており、これらのTRHによるGH分泌が、すべてGH産生細胞の受容体の変化によるものか否か疑問があるところである。特に、うつ病患者では、うつ病状態が軽快するとTRHによるGHの反応は消失する事(5)。ラットにおいては、絶食状態にするとTRHによるGH分泌は増大する事や(11)、ヒトでは、神経性食思不振症でTRHによるGH分泌が増大する事などから推定すると、TRHによるGH分泌の機序は、細胞の受容体の変化に基づくものではなく、GH産生細胞をとりまく生体内部環境の変化(例えば、脂肪酸等の減少や、GH産生細胞中のアミン量の変化等)によるものとも推定される。しかし、現状では、生体内部環境の変化によりGH産生細胞の受容体が二次的に変化する可能性についてはもちろん否定出来ない。

L-dopa は、健常人や、パーキンソン病の患者において、GH分泌を刺激する事が報告され、健常人のGH分泌調節にdopamineは促進的に作用する事が明らかにされている(12)(13)。しかるに、ウレタン麻酔下ラットでは、L-dopaの投与はGH分泌を抑制する事が報告されており(14)、ヒトにおけるGH分泌調節に及ぼすdopamineの作用とラットにおけるそれとは、著しく異っていることが推定されている。一方、末端肥大症患者では、著者が、本研究で示した如く、L-dopaの投与は多くの症例で血漿GHを減少させ、健常人におけるL-dopaに対する反応とは著しく異っている。この事実を最初に報告したのはLiuzziらで、8例の末端肥大症患者においてL-dopa服用後血中GHを測定したところ、予期に反して血中GHの著明な減少がみられる事を明らかにした(15)。Mimsらも、14例の末端肥大症患者で、L-dopa内服後5例に血中GHの減少が認められた事を報告している(16)。著者らの成績では、12例中8例において前値の70%以下になる低下反応がみられた。さて、本症においては如何なる機序でL-dopa負荷でGH分泌が抑制されるのであろうか。まず考え得る事は、L-dopaは脳血液関門を通過して脳内に入りdopamineとなり、そのdopamineが視床下部で作用してsomatostatin放出を促進し、GH分泌を抑制する可能性である。また、別の可能性としては、somatostatin放出の促進ではなくGrowth-Hormone-Releasing-Factor (GH-RF)の放出の抑制によりGH分泌を抑制する事も考慮す

る必要があり、更には、dopamine が直接下垂体のGH産生腫瘍細胞に作用して、GH放出作用を阻止することでGH分泌を抑制する可能性もあると思われる。著者は、2例の末端肥大症患者において、下垂体腺腫部分切除前後におけるL-dopaに対する血漿GHの反応性の変化を検討したが、その結果、下垂体腺腫を部分切除する事によりL-dopaに対する血漿GHの反応性は著しく変化する事を示した。また、内1例で時日の経過と共に、L-dopaに対する血漿GHの反応は、再び術前における反応に戻る事を示した。これらの結果は、末端肥大症におけるL-dopaに対する血漿GHの反応は必ずしも絶対的なものではなく、生体内部環境の変化により反応も変化する事を示唆するものであろう。特に術後においては、血漿GH値は術前のそれに比して約 $\frac{1}{3} \sim \frac{1}{4}$ に低下したが、なお高値を示していた。

この事から考えると、術後においては血中GHレベルが術前に比して急激に減少した事が原因で、GHによるshort negative feedbackが一時的に解除されたため、L-dopa負荷により健常人と同様の反応が得られたが、術後、高GH血症が持続したため生体は再び術後のGHレベルを高いと認識し、術前よりは低いが、なお高い点にset pointが出来たためL-dopaに対して術前同様の反応を示すようになったとも推定し得るものである。

2-Br- $\alpha$ -ergocryptine (CB-154) は、強力なドパミン受容体の刺激剤である事が知られており、本剤の投与は健常人では軽度ながら血中GH値の増加がみられる事が報告されている(17)。一方、著者が本研究で示した如く、末端肥大症患者においてはCB-154の投与は血中GHを長時間にわたり著明に抑制する事がすでにLiuzziらにより明らかにされている(18)。なお、CB-154のGH分泌抑制の機序については不明であるが、dopamineによるGH分泌抑制の機序と共通したものと思われる。

さて、CB-154は、末端肥大症患者のGH分泌を長時間にわたって著明に抑制する事から、本剤を末端肥大症の治療に用いようとする試みがなされており、良い治療成績が報告されている(19)(20)。なお、

CB-154を用いた末端肥大症の治療については、第二編で著者の治療成績について述べる。

glucagonの皮下注射は、健常人においては注射後90~150分に頂値を持つ血漿GHの増加反応を惹起する事が報告されている(21)。しかるに、末端肥大症患者におけるglucagon負荷時の血中GHの変動

に関する報告はほとんどみられない。著者は、10例の本症患者にglucagon 1mgの皮下注射をおこなったところ、4例において注射後30分で血中GHは前値の60%以下になる低下反応がみられた。また、他の4例でも前値の70%前後の低下がみられた。なお、10例中6例では、90~120分に健常人と同様の増加がみられた。この結果は、末端肥大症の少くとも一部の症例においてはglucagonがGH分泌を抑制する事を示唆するものであろう。glucagonのGH分泌に關与する機序についても充分には明らかにされていないが、健常人においてGH分泌が90分以後におこる理由として、glucagon負荷により血糖は負荷後30分に急速に上昇し、それに引続いて下降し、負荷後90分では一般に血糖値は下降を辿る。この血糖の下降がGH分泌刺激となるとされている。しかし、一部のものはglucagonのGH分泌促進作用は血糖の変化と関係が少ないと述べている(22)。さて、末端肥大症患者でglucagon負荷によりGHが低下する理由としては、まずglucagonにより血糖が上昇する事により、血中GHが低下する事が考えられるが、本症患者に50g glucose負荷試験を行うと、glucagon 1mg投与と同様のパターンで血糖値は上昇するが、血中GH値の低下は投与30分後には殆どみられない事より、血中GHの低下は血糖の上昇に基づくものとは考え難いようである。glucagon製剤は動物の尿より抽出され精製されたものであるが、尿には多量のsomatostatinが含まれている事が知られており、glucagon製剤中にもsomatostatinが含まれている可能性が推定される。(現在、glucagon製剤中のsomatostatin量については、明らかにされていない。) glucagon製剤中にSomatostatinが含まれているとすると、健常人におけるGH分泌促進はsomatostatinによるGH分泌の抑制がとれたreboundによるものとも考えられる。また、末端肥大症におけるglucagonによるGH分泌の低下は、somatostatinによるものとも推定される。しかし、末端肥大症全例にGH分泌の低下がみられなかった点などあり、glucagon製剤へのsomatostatinの混入で説明し得るか否かは、なお問題である。

さて、以上末端肥大症患者の各種薬物負荷時の血漿GHの反応について検討したものであるが、本症におけるGHの反応性は健常人のそれと著しく異っている場合が多い。しかし、各種薬物に対する血中GHの反応性は、必ずしも一定しておらず、生体内部環境の変化などによってもその反応性は変化する



ようであり、個体特有な反応ではないと推定された。また、視床下部を介してGH分泌を促進する事が明らかにされているarginine 負荷では多くの症例で、血中GHが正常に近い反応を示した事は、末端肥大症患者の視床下部でのGH分泌調節機序は、正常に近いことを示唆していると推定される。

これらの事を考慮すると、末端肥大症の原因は、視床下部におけるGH-RFまたはsomatostatinの分泌異常に基づくと考えるよりは、下垂体腺腫の自律性のGH分泌によるGH分泌過剰に基づくものと考えられる。

Hoyleらは一例の末端肥大症患者において、下垂体腺腫摘出術前後のTRH、L-dopa、及びapomorphineに対する血中GHの反応性の変化を検討し、術前に異常を示していた各種薬物に対する反応が、腺腫の摘出により完全に正常反応に回復する事を示し、彼らは、この症例における視床下部のGH分泌調節機構は正常であると推定しており、この症例の末端肥大症の原因は下垂体にあると考えている(23)。

### 要 結

14例の活性型末端肥大症患者に各種薬物を負荷し、血漿GHの動態を検討し次の成績を得た。

- 1) 健常人では反応のみられないTRH、LHRH負荷で、末端肥大症ではそれぞれ $\frac{1}{3}$ 例、 $\frac{4}{10}$ 例に血漿GHの増加反応がみられた。
- 2) 健常人では、CB-154、L-dopa負荷で軽度の増加をみたが、末端肥大症患者では、それぞれ $\frac{1}{11}$ 例、 $\frac{1}{12}$ 例に血漿GHの抑制がみられた。

3) arginine, insulin 負荷では、健常人と同様の増加反応が、それぞれ $\frac{4}{6}$ 例、 $\frac{3}{6}$ 例でみられた。

4) 末端肥大症患者にglucagonを負荷すると、負荷後30分に血漿GHは一過性に抑制されたが、健常人では、この抑制はみられなかった。

5) 末端肥大症患者の各種薬物負荷に対する血漿GHの反応態度は、一定のパターンを示さなかったが、 $\frac{9}{10}$ 例では、CB-154とL-dopa負荷により共に血漿GHには抑制反応がみられた。

6) 2例の本症患者において、L-dopa負荷時の血漿GHの反応は下垂体腺腫部切除術前では低下反応を示したが、術後には正常人と同様、増加反応がみとめられた。

これらの成績より下記のことが推定された。

本症においては、視床下部を介して下垂体に作用すると考えられる薬物負荷で、健常人と同様の反応を示す事、下垂体に直接作用すると考えられるTRH、

LHRH負荷で血漿GHの増加が起こる事、及び、手術による急激な血中GHの減少で、一過性にL-dopaに対する反応性が正常化した事、などより、少なくとも末端肥大症の一部のもの病因は、視床下部障害に基づくものではなく、原発性下垂体腺腫よりの成長ホルモンの過剰分泌によるものと推定された。

### 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲頂きました恩師大藤真教受、ならびに直接御指導頂きました高原二郎講師に深謝致します。

### 文 献

- 1) Rakoff, J. S., T. M. Siler, Y. N. Sinha, and S. S. C. Yen: Prolactin and growth hormone release in response to sequential stimulation by arginine and synthetic TRF. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **37**: 641-644, 1973.
- 2) Anderson, M. S., C. Y. Bowers, A. J. Kastin, D. S. Schalch, A. V. Schally, P. J. Snyder, R. D. Utiger, J. F. Wilber, and A. J. Wise: Synthetic thyrotropin-releasing hormone a potent stimulator of thyrotropin secretion in man. *New Engl. J. Med.*, **285**: 1279-1283, 1971.
- 3) Maeda, K., Y. Kato, N. Yamaguchi, K. Chihara, S. Ohgo, Y. Iwasaki, Y. Yoshimoto, K. Moridera, S. Kuromaru, and H. Imura: Growth hormone release following thyrotropin-releasing hormone injection into patients with anorexia nervosa. *Acta Endocrinol. (Kbh.)*, **81**: 1-8, 1976.

- 4) Gonzalez-Barcelona, D., A. J. Kastin, D. S. Schalch, M. Torres-Zamora, E. Perez-Pasten, A. Kato, and A. V. Schally: Responses to thyrotropin-releasing hormone in patients with renal failure and after infusion in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **36**: 117 - 120, 1973.
- 5) Maeda, K., Y. Kato, S. Ohgo, K. Chihara, Y. Yoshimoto, N. Yamaguchi, S. Kuromaru, and H. Imura: Growth hormone and prolactin release after injection of thyrotropin-releasing hormone in patients with depression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **40**: 501 - 505, 1975.
- 6) Takahara, J., A. Arimura, and A. V. Schally: Stimulation of prolactin and growth hormone release by TRH infused into a hypophysial portal vessel. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **146**: 831 - 835, 1974.
- 7) Takahara, J., A. Arimura, and A. V. Schally: Effect of catecholamines on the TRH-stimulated release of prolactin and growth hormone from sheep pituitaries in vitro. *Endocrinology*, **95**: 1490 - 1494, 1974.
- 8) Carlson, H. E., I. K. Mariz, and W. H. Daughaday: Thyrotropin-releasing hormone stimulation and somatostatin inhibition of growth hormone secretion from perfused rat adenohypophyses. *Endocrinology*, **94**: 1709 - 1713, 1974.
- 9) Irie, M., and T. Tushima: Increase of serum growth hormone concentration following thyrotropin-releasing hormone injection in patients with acromegaly or gigantism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **35**: 97 - 100, 1972.
- 10) Faglia, G., P. Beck-Peccoz, C. Ferrari, P. Travaglini, B. Ambrosi, and A. Spada: Plasma growth hormone response to thyrotropin-releasing hormone in patients with active acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **36**: 1259 - 1262, 1973.
- 11) 下山貞雄, 上原昭夫, 竹内 章, 柁原昭夫, 小林節雄: 外因性TRHによるラットGH分泌に及ぼす絶食の影響 *日本内分泌誌*, **53**: 499, 1977.
- 12) Boyd, A. E., III, H. E. Lebovitz, and J. B. Pfeiffer: Stimulation of human-growth-hormone secretion by 1-dopa. *New Engl. J. Med.*, **283**: 1425 - 1429, 1970.
- 13) Eddy, R. L., A. L. Jones, Z. H. Chakmakjian, and M. C. Silverthorne: Effect of levodopa (1 - dopa) on human hypophyseal trophic hormone release. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **33**: 709 - 712, 1971.
- 14) Kato, Y., J. Dupre, and J. C. Beck: Plasma growth hormone in the anesthetized rat: Effects of Dibutyryl Cyclic AMP, Prostaglandin E, Adrenergic Agents, Vasopressin, Chlorpromazine, Amphetamine and 1 - dopa. *Endocrinology*, **93**: 135 - 146, 1973.
- 15) Liuzzi, A., P. G. Chiodini, L. Botalla, G. Cremascoli, and F. Silvestrini: Inhibitory effect of 1 - dopa on GH release in acromegalic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **35**: 941 - 943, 1973.
- 16) Mims, R. B., R. B. Stein, and J. E. Bethune: The effect of a single dose of 1 - dopa on pituitary hormones in acromegaly, obesity and in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **37**: 34 - 39, 1973.
- 17) Cammani, F., F. Massara, L. Belforte, and G. M. Molinatti: Changes in plasma growth hormone levels in normal and acromegalic subjects following administration of 2 - Bromo- $\alpha$ -Ergocriptine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **40**: 363 - 366, 1975.
- 18) Liuzzi, A., P. G. Chiodini, L. Botalla, G. Cremascoli, E. E. Müller, and F. Silvestrini: Decreased plasma growth hormone (GH) levels in acromegalics following CB154 (2 - Br -  $\alpha$ -ergocriptine) administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **38**: 910 - 912,

1974.

- 19) Wass, J. A. H., M. O. Thorner, D. V. Morris, L. H. Rees, A. Stuart Mason, A. E. Jones, G. M. Besser: Long-term treatment of acromegaly with bromocriptine. *Brit. Med. Journal*, **2**, 875 - 878, 1977.
- 20) Köbberling, J., G. Schwinn, und H. Dirks: Die Behandlung der Akromegalie mit Bromocriptine. *Dtsch. Med. Wsch.* **29** : 1540 - 1542, 1975.
- 21) Mitchell, M. L., M. J. Byrne, and J. Silver: Growth hormone release by glucagon. *Lancet*, **I** 289 - 290, 1969.
- 22) Danforth, E., Jr. P. S. Rosenfeld: Effect of intravenous glucagon on circulating levels of growth hormone and 17-hydroxycorticosteroids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **30** : 117 - 119, 1970.
- 23) Hoyte, K. M., and J. B. Martin: Recovery from paradoxical growth hormone responses in acromegaly after transphenoidal selective adenectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **41** : 656 - 659, 1975.

**Studies on pathophysiology and treatment in patients  
with active acromegaly**  
**Part I. Studies on pathophysiology of active acromegaly**  
**Manabu HANAFUSA**

Third Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Tadashi Ofuji)

The effects of several drugs on the release of human growth hormone (hGH) were investigated, and the following results were obtained.

- 1). Single intravenous injection of insulin or drop infusion of L-arginine provoked an increase in plasma hGH in 3 out of 8 and 4 out of 6 patients with active acromegaly, respectively.
- 2). Single intravenous injection of thyrotropin-releasing hormone (TRH) or luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) provoked a prompt increase in plasma hGH in 7 out of 13 and 4 out of 10 patients with acromegaly, respectively, whereas no significant change in plasma hGH was observed in normal subjects.
- 3). Plasma hGH levels decreased significantly within 30 min after an injection of glucagon in 7 out of 10 patients with acromegaly.
- 4). Single oral administration of L-dopa or 2-Br- $\alpha$ -ergocryptine (CB-154) induced a significant fall in hGH levels in patients with acromegaly, but a significant rise in plasma hGH in normal subjects.
- 5). The hGH response to L-dopa was compared before and after incomplete removal of pituitary adenoma in 2 patients with active acromegaly. Before surgery L-dopa decreased the plasma hGH levels, while after surgery L-dopa caused a significant increase in plasma hGH levels in both patients. At 10 months after surgery L-dopa decreased the plasma hGH levels again in one patient despite a low basal hGH concentration.

These results suggest that the primary disorder of the acromegaly resides in the pituitary level at least in some patients with acromegaly.