

末端肥大症の病態並びに治療に 関する研究

第 二 編

内科的治療に関する研究

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

末端肥大症の治療は、血中成長ホルモン（以下GHと略す）の測定法の進歩により疾患の早期発見が可能となり、外科的な選択的腺腫除去術による治療症例も報告されている。しかし、発見時すでに腫瘍の増大著明なものや、高令者、手術適応外の患者では、腺腫の部分切除や放射線療法が主体となる。古くから、末端肥大症に対する内科的治療の試みも多くなされていたが、臨床応用に耐え得るものはみられなかった。最近、末端肥大症の一部の者で、ドパミン受容体刺激剤負荷により、上昇している血中GH

Hが抑制される事が知られた。ドパミン受容体の強力な刺激剤である 2-Br- α -ergocryptine (CB-154) の負荷で、血中GHが数時間著明に抑制される事が見出され、CB-154 を長期間服用する事により、臨床症状の改善がみられる事も報告されている。以下に、末端肥大症の内科的療法について検討したので報告する。

対象および検査方法

9例の活性型末端肥大症患者を対象した。各患者の年齢、性別、罹病期間、合併症、治療方法等は一括して表1に示した。これらの患者に種々の薬物

表1. 末端肥大症患者9例の臨床像

	K	S	Y	K	T	K	M	A	Y	M	M	K	M	M	N	A	Y	A
sex	M	F	F	M	M	M	M	F	F									
age	46	33	33	38	29	45	39	19	57									
height (c m)	174.5	159	149.5	171	167	168	171	151.5	157.5									
Weight (k g)	69.5	63.5	70	64	65	78	77	57	66.5									
duration of disease	16Y	1Y	2Y	10Y					15Y									
prognathism	+	+	+															
acral growth	+	+	+															
amenorrhea			+	+														
visual disturbance	-	-	-	-	+	-	-	-	-									
hypertrichosis	-	+	-	-														
clinical diabetes mellitus	+	-	-	+	-	+	-	-	-									
hypertension	+	-	-	-	-	+	-	-	-									
previous treatment	n o	n o	n o	n o	n o	n o	n o	n o	n o	n o	n o	n o	n o	n o	n o	n o	n o	irradiation

(glucagon, L-dopa, CB-154, TRH, insulin, LHRH, glucose) 負荷を行ない, 各々の薬物に対する血中GHの反応性を検討したが, その詳細については第一編にて報告した.

1) 各症例は, 早朝空腹時の基礎血中GH値を測定し経過を判定した.

2) YA例では, 午前8時および午後8時にCB-154を内服し, 6時間後の血中GH値を測定し比較した.

3) LHRH負荷

検査当日は朝絶食とし, 少くとも一時間以上安静を保ち, 前値採血後Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) (第一製薬) 100 μ gを静注し, 以後15分, 30分, 45分, 60分, 90分に採血した.

4) 二重負荷 (CB-154 + LHRH 又は CB-154 + TRH)

CB-154 2.5mg経口負荷120分後に, LHRH 100 μ g または, Thyrotropin Releasing Hormone (TRH, 田辺製薬) 500 μ gを静注し, 以後15分, 30分, 45分, 60分, 90分および120分に採血した. 各サンプル中の血漿GHは, HGH radioimmunoassay kit (ダイナボット) を用いて測定した. 血糖は autoanalyser によるHoffmanの変法で, 尿糖は飯塚法で定量した.

結 果

症例1, KS 46才 男 30才頃より手足の肥大を来す. 38才頃, 末端肥大症と診断された. 43才頃, 糖尿病を指摘されインシュリンによる治療を受けた. 45才頃より全身倦怠感が増強し当科を受診した. CB-154 負荷では, 負荷後血中GHは前値の7.1%(表3), L-dopa 負荷では, 前値の51.9%まで抑制され, CB-154, L-dopa に対する responderである事が判明したため, CB-154 による内科的治療を開始した. CB-154 使用に先立ち, 糖尿病に対してGlibenclamide 2.5mg/day が2週間使用されたが, 空腹時血糖は 200mg/dl 程度, 24時間尿糖排泄量は40~100 g/day と, Glibenclamide の効果はみられなかった. Glibenclamide を7.5mg/day に増量し, 尿糖はやや軽減したが, なお20~40 g/day であった. その後, CB-154 を7.5mg/day 併用したところ, 空腹時血糖および24時間尿糖量は急激に減少し, 10 g/day 以下になった. Glibenclamide を中止したが, 血糖, 尿糖の悪化はみられなかった. 早朝空腹時に採血した基礎血中GHは軽度の低下傾向を示した. なお, CB-154 服用による副作用は何ら認められなかった (図1). LHRH 負荷では, 負

表2. 治療前後の血中GH, 尿糖量, 空腹時血糖の比較

		K S	Y K	T K	K A	Y M
GH (M \pm SEM)	before	106 \pm 31	217 \pm 28	651 \pm 67	52.8 \pm 2.5	190 \pm 20
	after	62 \pm 19	171 \pm 20	314 \pm 38	69 \pm 12	71.9 \pm 8.2
Glucosuria (‰)	before	38.3 \pm 3.3			114.7 \pm 6.8	
	after	12.5 \pm 1.8			39.5 \pm 7.7	
FBS (‰)	before	194 \pm 7			279 \pm 11	
	after	162 \pm 7			201 \pm 26	
TREATMENT						
CB-154		○	○		○	
Irradiation				○		○
Surgical treatment				○		○
		M K	T M	N A	Y A	
GH (M \pm SEM)	before	30.2 \pm 4.8	16.8 \pm 0.9	25.3 \pm 4.9	70.8 \pm 5.6	
	after	11.0 \pm 5.8	28.3 \pm 3.0	8.7 \pm 0.9	48.2 \pm 2.7	
TREATMENT						
CB-154					○	
Irradiation			○	○		
Surgical treatment		○		○		

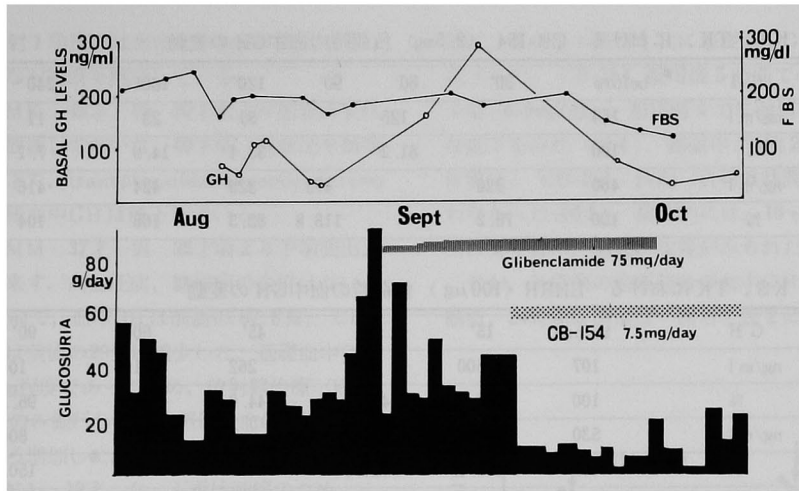


図1. 症例K S, CB-154 投与前後における血糖, 尿糖, 血中GHの変動

荷後15分で前値の560.7%のピークを示したが(表4), CB-154 + LHRH 両者二重負荷では, LHRHに対する血中GHと反応は完全に抑制された(表5).

症例2, YK 33才女 1年前より, 指趾の肥大, 顔貌の変化に気づく. 当科を受診し活性型末端肥大症であると診断された. 糖尿病, 高血圧症の合併はみられない. CB-154 および L-dopa 負荷により, 血中GHは, それぞれ前値の8.7%, 22.2%に減少し, responder である事が明らかになったので, CB-154 5 mg/day による治療を開始した. 本症例では, CB-154 5 mg/day 以上の内服により悪心, 嘔吐を来し, 頭痛が出現したため, それ以上の量での継続投与が出来なかった. 基礎血中GHの推移は図2の如くであったが, 他覚的に投与前に

比して口唇の肥厚や, 軟部組織の肥厚等の症状の軽減がみられ, 音声は著明に改善した.

症例3, TK 33才女 31才頃より歯間隙増大, 下顎突出等に気づいた. 高血圧症, 糖尿病は合併していない. CB-154, L-dopa 負荷後の血中GHの減少は, それぞれ76.2%, 68.9%であった. LHRH 負荷では, 負荷後30分で前値の584.9%の増加反応を示し, CB-154 + LHRH 両者二重負荷では, 負荷後血中GH値は前値の353.7%で, LHRH 単独負荷時の反応と比較すると, 軽度の抑制傾向がみられたのみであった(表3,表4,表5). この症例は, transphenoidal hypophysectomy を施行したが血中GHの減少は著明でなく, 術後一ヵ月目に⁶⁷Co照射(総量4000rad)を行った. 更に, 一年四ヵ月後,

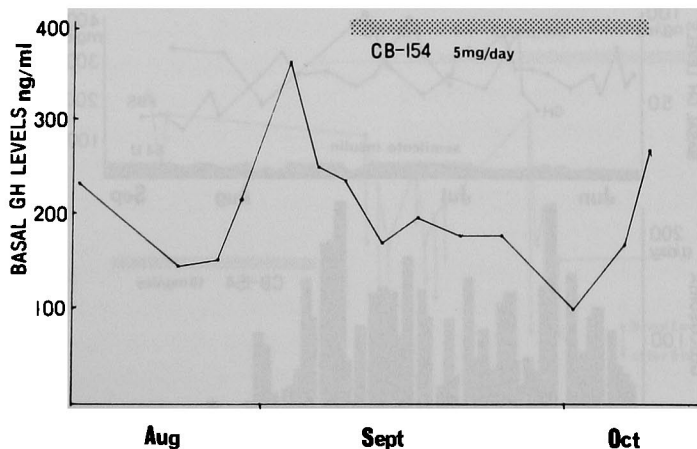


図2. 症例YK, CB-154 投与前後における血中GHの変動

表3. 症例 KS, TK, における CB-154 (2.5mg) 負荷時の血中GHの変動

		GH	before	30'	60'	90'	120'	180'	240'
K S	ng/ml		154		125		51	23	11
	%		100		81.2		33.1	14.9	7.1
T K	ng/ml		400	320		475	329	424	416
	%		100	76.2		118.8	82.3	106	104

表4. 症例 KS, TK における LHRH (100 μ g) 負荷時の血中GHの変動

		GH	before	15'	30'	45'	60'	90'
K S	ng/ml		107	600	432	262	190	103
	%		100	560.7	403.7	244.9	177.6	96.3
T K	ng/ml		530	2150	3100		1500	800
	%		100	405.7	584.9		283	150.9

表5. 症例KS, TK におけるCB-154 (2.5mg) + LHRH (100 μ g) 負荷時の血中GHの変動

		GH	before	15'	30'	45'	60'	90'
K S	ng/ml		82	59	47	48	41	52
	%		100	72	57.3	58.5	50	63.4
T K	ng/ml		735	1950	2600	1375	1075	
	%		100	265.3	353.7	187.1	146.1	

transfrontal approach で下垂体茎切断を行なうも、血中GHの高値は持続している。

症例4, MA 38才 男 36才で精尿病を指摘され、インシュリンや経口剤でコントロール中に、末端肥大症と診断され当科を受診した。糖尿病に対し、セミレンテインシュリンを64単位まで増量したが、空腹時血糖は200~300mg/dl, 24時間尿糖排泄量は100~200 g/day と、コントロール不良であった。

CB-154 2.5mg を1日4回計10mg/day 内服開始したところ、空腹時血糖および尿糖排泄量は急激に減少した。しかし、早朝空腹時に採血した基礎血中GH値には変化がみられなかった(図3)。

症例5, YM 31才 男 21才頃, 末端肥大症発症, 高血圧症, 糖尿病の合併はない。29才で、脳外科手術を受けたが基礎血中GHが185ng/mlと高値を示すため、9ヵ月後に 14 C照射を受けた。(総量49

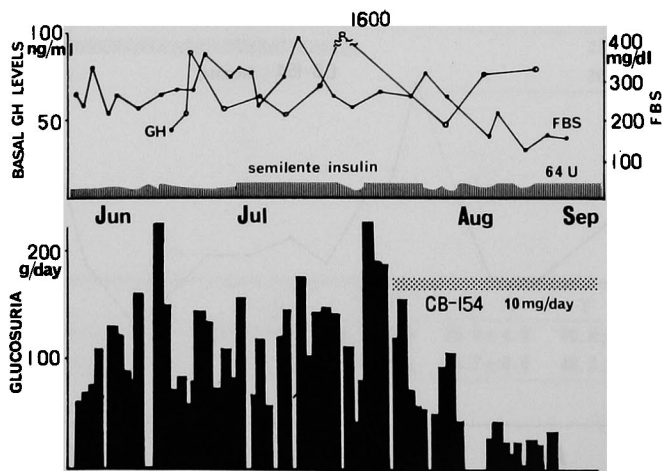


図3. 症例MA, CB-154 投与前後における血糖, 尿糖, 血中GHの変動

00rad) 照射1年後では血中GHは減少傾向を示しているが、なお高値を維持している。

症例6, MK 45才 男 20才頃より顔貌の変化を来したが放置しておいた。40才頃、高血圧を指摘された。45才で、transphenoidal hypophysectomyを受け、術後血中GHは低下している。

症例7, MM 37才 男 35才頃より下顎突出、歯裂不整を来す。高血圧症、糖尿病の合併はない。L-dopa 負荷で、血中GHは前値の67.8%、CB-154 負荷では前値の29%に減少した。基礎血中GH値は20ng/mg程度であったため、放射線治療(総量4000rad)のみ施行したが、照射後血中GHは減少せず、むしろ増加した。

症例8, NA 19才 女 下垂体腫瘍のため、transphenoidal subtotal adenomectomy を施行、術後1ヵ月より⁶⁰Co 照射を受け、基礎血中GHは術前に比して減少し10ng/ml 以下となっている。

症例9, YA 57才 女 42才頃より顔貌、音声の変化、指趾の肥大等が徐々に増強した。高血圧症、糖尿病の合併は認めない。53才頃、⁶⁰Co 照射を受けたが、その後も歯裂開大、顔貌の変化は進行している。CB-154 負荷で、血中GHは前値の35.2%、L-dopa 負荷では前値の56%に減少した。CB-154 服用で嘔吐、眩暈等の副作用が強いため最初0.5mg/day より開始し、徐々に増量し現在3.75mg/day で維持しているが、悪心嘔吐等は全くみられない。CB-154 による治療開始前の基礎血中GHは60~80ng/mlであった。CB-154 による治療開始

後は、1日量の漸増と共に基礎血中GH値は次第に低下した。CB-154 服用後5時間での血中GHは、少量(0.5mg/day) 服用時すでに前値に比して著明な低下をみた(図4)。睡眠中(午前2時)の血中GH値は、CB-154 負荷(負荷6時間後)で抑制されなかった(図5)。臨床的には、10ヵ月間の継続使用により音声、顔貌に改善がみられた。

なお、各症例の治療前後の血中GH値、空腹時血糖値、24時間尿糖量は一括して表2に示した。

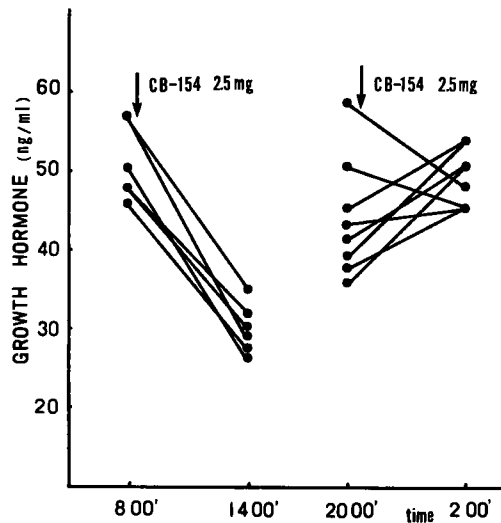


図5. 症例YA, CB-154 負荷前後における血中GHの変動

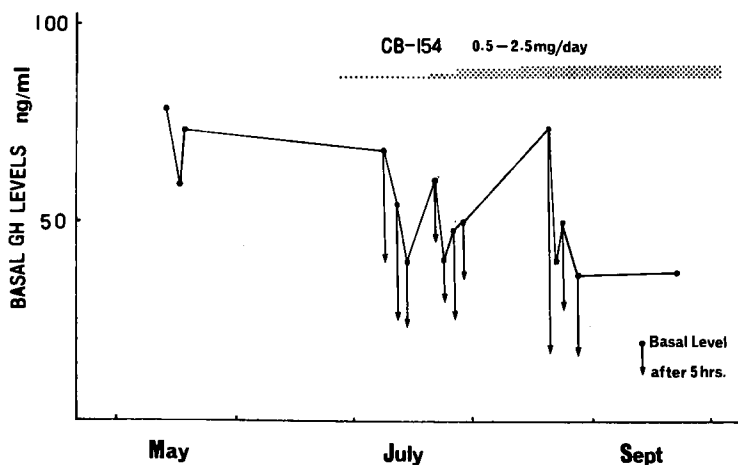


図4. 症例YA, 基礎血中GH およびCB-154 服用5時間後の血中GHの変動

考 査

血中GHがradioimmunoassayにより正確に測定可能となった事は、末端肥大症の早期発見を可能とし、治療に対する評価を正確にした事と共に、内科的薬物療法開発への道を開いた。従来、末端肥大症の治療は外科的療法と放射線療法に主体がおかれていた。外科的療法は大別して2つの方法があり、1)一側前頭開頭により、前頭葉下面より腫瘍に到達する方法で、腫瘍のsuprasellarへの進展のある場合や、経鼻的な方法が不可能な場合に施行される。2)鼻腔または口腔より、蝶形骨洞経由でトルコ鞍底部より腫瘍に到達する方法で、脳定位破壊装置を用い、高周波熱凝固または超低温で直接腫瘍を破壊する方法や、顕微鏡下で直接腫瘍を摘出する方法がある。

Hoyleら(1)は、一例でtransphenoidal selective adenectomyで小腺腫除去後、血中基礎GH値の低下をみ(5ng/ml以下)、術前のTRH、L-dopa、apomorphine負荷に対する血中GHの異常反応が、術後は完全に正常化する事をみた。Allenら(2)も1例の患者でtransphenoidal selective adenectomy施行直後より低下した血中GHは、一年後でも正常範囲であり、臨床症状も著明に改善した。以上の如く腺腫が完全に除去出来た場合は、末端肥大症の完全治癒が外科的療法で期待出来るが、早期に発見される事は少なく、他の療法を併用する必要がある場合が多く、一部の症例では術後の血中GHも正常化せず、臨床症状の改善も部分的に留まる(3)。

放射線療法では、その簡便さのために体外より下垂体へγ線、あるいはX線を照射する方法が一般的である。その他に、加速されたproton beamを用いる方法、radioisotope(Y, Au, Sr, 等)を直接下垂体に埋入する方法があるが、特殊な設備を要したり副作用の面から一般的でない。放射線療法の治療効果はLambergら(4)によると、31例の末端肥大症患者で放射線照射後1～2年の観察期間に、臨床的には67%が改善を示し、基礎血中GHが5ng/ml以下のものは39%であり、必ずしも臨床症状と血中GH値が平行しない事を示した。Rothら(5)は、20例の本症患者にX線4000Rの照射を行ない、19例に照射1～2年後に血中GHの減少を認め、平均減少率は前値の51%であった。照射のための副作用は照射部の脱毛程度で、照射後、基礎血中GHが5ng/ml以下を示したものは7例であった。Jenkinsら(6)は、10例の患者にX線(3500～4700rad)を照射し、1例に照射後

血中GHの低下(340→62ng/ml)を認めた他は、臨床的には不変4例、悪化3例、やや軽快3例であり放射線療法のみでは末端肥大症の治療は不充分であると述べた。

著者らは、9例の末端肥大症患者で、外科的処置のみ、または放射線療法のみで経過観察中のもの各々1例、外科的処置後に放射線療法を加えたもの3例、放射線療法後にCB-154療法を行ったもの1例、CB-154のみで治療を行ったもの3例について、それぞれの処置の前後の基礎血中GH値を比較した。

外科的処置、放射線療法を単独又は併用した6症例中、治療後血中GH値が10ng/ml以下に低下したのはNA例のみであり、この症例においても将来再発の可能性は否定出来ず、また、放射線療法の遠隔効果を考慮すると、YM例はある程度、今後の血中GH値の低下、臨床症状の改善が期待出来るが、放射線治療におけるLamberg 39%、Rofh 35%、外科的治療のBöhmer 70%の治癒率に比して、著者らの治癒率は低い。文献的にも、従来の治療法では30～40%は不完全治癒ないしは再発を来す事が報告されている。以上の理由で末端肥大症の新しい治療法の開発が要求されていた。しかるに、著者が第一編に示した如く、末端肥大症の多くの症例では、ドパミン受容体刺激剤負荷で健常人とは逆に、血中GHが著明に抑制される事が明らかになり、末端肥大症の内科的治療の可能性が見出された。apomorphine (7)、L-dopa (7)等は、作用時間が短いため臨床応用が不可能であったが、強力なドパミン受容体の刺激剤であるCB-154の出現により、長時間、末端肥大症患者の血中GHを抑制する事が可能となった。CB-154負荷で、基礎血中GHの低い症例では5ng/ml以下まで抑制可能であるが、基礎血中GH値の高い症例では正常域まで低下させる事は困難な事が知られている。したがって、CB-154による治療は、他の治療法を併用する必要があると考えられ、まず、手術または放射線治療が施行されるべきであろう。しかし、末端肥大症の患者を早期に発見し、selective adenectomyを施行し完治させ得る症例は少なく、多くは、かなり進展した状態で発見され、約半数は外科的、または放射線療法でも治癒し難い事はすでに述べたが、何らかの理由で放射線療法や外科的療法の不可能なものや、それらの療法で不完全治癒の症例に使用すべきと考えられる。YA例では、放射線治療後4年でCB-154療法を開始したが、頭痛の消失等の臨床症状の改善が得られた事はそれ

を支持する。基礎血中GH値は、4症例共CB-154使用前に比較して、継続使用中も著明な低下は認められないが、CB-154の服用方法を毎食後および就寝前としたため、早朝採血時にはCB-154の有効時間外となっている事、YA例にみられた如く、夜間のGH分泌をCB-154が抑制しない事が原因していると考えられる。しかし、4例共、CB-154のresponderでありCB-154 2.5mg負荷5～6時間後には著明に血中GHが抑制された事、臨床所見の改善等より、服用中はかなり長時間、血中GH分泌が抑制されている事が推定される。Liuzziら(8)が、7例の末端肥大症患者にCB-154を負荷2時間後より血中GHが著明に減少する事を見出し、臨床応用の可能性を示唆して以来、Chiodiniら(9)も、7例のCB-154responderに2.5mg/dayより開始し、10mg/dayに増量60日間内服を継続し、服用中は血中GHが著明に抑制されるが、服用を中止すると直ちに使用前のレベルに復する事をみた。Thornerら(10)は、11例の患者に7～11週間CB-154(20mg/day)を使用し、すべての患者で、過剰発汗の減少、軟部組織肥厚の減少、顔貌の改善、耐糖能の改善等、臨床症状の軽減をみた。一方、Summersら(11)は、8例の患者にCB-154(10mg/day)を4～5週間使用し、確実に血中GHが低下したものは1例に過ぎず、他は、嘔気、嘔吐のため継続使用不可能であり治療薬としては不適当とした。しかし、それらの副作用は少量より漸増すれば防止出来るし(YK, YA例)、彼等の症例にはnonresponderも含まれている可能性もあり、CB-154の有用性を否定するものではない。Wassら(12)は、CB-154(10～60mg/day)の大量使用時に、嘔気、嘔吐、口渇、便秘の他に、digital vasospasm, hyperkinesia, leg cramps, alcohol intolerance等の出現をみた。CB-154の使用量については、YA例で、少量(0.5mg/day)服用後5時間で血中GHは54%程度に抑制され、2.5mg/dayに増量した場合と血中GHの減少率に著明な変化が無かった事は、1日量もWass, Sachdevら(13)の使用量(20～60mg/day)まで増量する必要は無く、症例によっては、かなり少量でも血中GH値の低下、臨床症状の改善を来すし、大量使用時には種々の副作用の出現もあり、末端肥大症に対するCB-154の使用量はそれらを考慮して、各症例毎に決定すべきであろう。

著者らは、第一編で13例の末端肥大症患者にCB-154 2.5mgを負荷し、負荷後の血中GHの反応態

度でresponder, nonresponderの判定をしたが、負荷後、血中GHが前値に比し上昇したものは1例に過ぎず、他は、nonresponderでも前値の80%程度まで抑制がみられたが、CB-154を更に増量する事により、これらnonresponderでも充分な抑制が得られる可能性がある。また、YA例で、CB-154を午前8時に服用すると午後2時に血中GHの著明な抑制がみられたのに反し、午後8時に服用すると、午前2時(睡眠中)の血中GH値にはCB-154による抑制がみられない事は、Chiharaら(14)の報告と一致した。CB-154による末端肥大症患者の血中GHの抑制機序、作用部位は不明であるが、睡眠中の血中GHが抑制されない事は、その作用部位が上位中枢にあるとも考えられる。他方、末端肥大症患者の一部はLHRH負荷に反応して、GH分泌が促進される事が知られている(15)(16)、著者らの9症例中2例(KS, TK)で、LHRH負荷に対し血中GHの分泌促進をみた。KS例は、CB-154responderであり、CB-154負荷後にLHRHを負荷した場合、LHRHによる増加反応は著明に抑制されたが、CB-154nonresponderであるTK例では、CB-154負荷後にLHRHを負荷してもLHRHによるGH分泌が抑制されなかった事は、Giustinaら(17)の報告による、末端肥大症患者にsomatostatinを持続注入中にLHRHを負荷した場合、血中GHの増加反応がLHRH単独負荷時と比して同等か、もしくは、やや減弱しても明らかに増加が認められた事を考慮すると、末端肥大症におけるCB-154の血中GH抑制作用の一部は、somatostatinを介さず末端レベルでLHRHと共通の作用点を持つ事も推定される。一方、TRHによって惹起される血中GHの増加反応は、CB-154responderにおいても、CB-154+TRH二重負荷で抑制されなかった。Wassら(12)によると、CB-154による治療開始前は、33例が糖負荷試験で糖尿病型を呈し、内2例でinsulin、3例で経口糖尿病薬を使用していたが、CB-154を使用中20例で糖負荷試験結果の改善が得られ、内15例は正常型となった。Köbberlingら(18)は、12例にCB-154を使用し、2例で糖尿病を合併していたが、いずれも血糖値が改善され、1例では、insulin使用量を著減させ得た。著者らのKS例、KA例で、CB-154の使用開始後、空腹時血糖の下降、24時間尿糖排泄量の減少を来し、Glibenclamideを中止、またはinsulinによるコントロールが可能となった事は、彼等の成績と一致する。しかし、

CB-154 が、いかなる機序で耐糖能を改善させるのかは全く不明であり、瞬への直接作用の可能性も否定出来ない。

以上、CB-154 による末端肥大症の治療は、少量使用では認むべき副作用もなく、耐糖能の改善、臨床症状の改善等が得られる事より、CB-154 が有効な治療薬であると考えられるが、長期服用により腫瘍の縮小効果が期待出来るか否か、連用による新たな副作用の発現の可能性等が今後の問題点である。

総括ならびに結論

- 1) 4 例の末端肥大症患者に、2-Br- α -ergocryptine (CB-154) を用いた長期治療を行ない、音声の改善、耐糖能の改善等、臨床症状の改善を認めた。
- 2) 2 例の LHRH responder に、CB-154 および LHRH を同時負荷したが、CB-154 responder で

は LHRH による血中 GH の増加反応が完全に抑制されたのに対し、CB-154 nonresponder では LHRH による血中 GH の増加反応は抑制されなかった。

3) 夜間睡眠中の血中 GH は CB-154 により抑制されなかった。

4) 悪心、嘔吐等の副作用は、減量漸増で防止出来た。

以上より CB-154 は、末端肥大症の治療薬として使用に耐え得る事が確認された。手術療法、放射線療法施行後の不完全治癒例や、それらの療法の不可能な症例に使用すべきと考えられる。また、CB-154 は、上位中枢および直接下垂体に作用して血中 GH を抑制する可能性がある

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授、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) Hoyte, K. M., and J. B. Martin: Recovery from paradoxical Growth Hormone responses in acromegaly after transphenoidal selective adenomectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **41**: 656-659, 1975.
- 2) Allen, J. P., D. M. Cook, M. A. Greer, H. Paxton, and A. Castro: Evidence that acromegaly is not a hypothalamic disease. *Trans. Assoc. Amer. Physiol.*, **86**: 272-283, 1973.
- 3) Bøhmer, T., P. Berdal, and H. N. Haugen: Transphenoidal subtotal hypophysectomy in the treatment of acromegaly. *Acta Endocrinologica*, **77**: 477-484, 1974.
- 4) Lamberg, B.-A., V. Kivikangas, J. Vartiainen, C. Raitta, and R. Pelkonen: Conventional pituitary irradiation. *Acta Endocrinologica*, **82**: 267-281, 1976.
- 5) Roth, J., P. Gorden, and K. Brace: Efficacy of conventional pituitary irradiation in acromegaly. *New Engl. J. Med.*, **282**: 1385-1391, 1970.
- 6) Jenkins, J. S., S. Ash, and H. J. G. Bloom: Endocrine function after external pituitary irradiation in patients with secreting and non-secreting pituitary tumours. *Quart. J. Med.*, **41**: 57-69, 1972.
- 7) Chiodini, P. G., A. Liuzzi, L. Botalla, G. Cremascoli, and Silvestrini: Inhibitory effect of dopaminergic stimulation on GH release in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **38**: 200-206, 1974.
- 8) Liuzzi, A., P. G. Chiodini, L. Botalla, G. Cremascoli, E. E. Müller, and F. Silvestrini: Decreased plasma Growth Hormone (GH) levels in acromegalics following CB-154 (2-Br- α -Ergocriptine) administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **38**: 910-912, 1974.
- 9) P. G. Chiodini, A. Liuzzi, L. Botalla, G. Oppizzi, E. E. Müller, and F. Silvestrini: Stable reduction of plasma Growth Hormone (hHG) levels during chronic administration of 2-Br- α -ergocriptine (CB-154) in acromegalic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **40**: 705-708, 1975.

- 10) Thorner, M. O., A. Chait, M. Aitken, G. Benker, S. R. Bloom, C. H. Mortimer, P. Sanders, A. Stuart Mason, G. M. Besser: Bromocriptine treatment of acromegaly. *Brit. Med. Journal*, **8**, 299-303, 1975.
- 11) Summers, V. K., L. J. Hipkin, M. J. Diver, and J. C. Davis: Treatment of acromegaly with Bromocriptine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **40**: 904-906, 1975.
- 12) Wass, J. A. H., M. O. Thorner, D. V. Morris, L. H. Rees, A. Stuart Mason, A. E. Jones, and G. M. Besser: Long-term treatment of acromegaly with bromocriptine. *Brit. Med. Journal*, **2**, 875-878, 1977.
- 13) Sachdev, Y., A. Gomez-Pan, W. M. G. Tunbridge, A. Duns, D. R. Weightman, and R. Hall: Bromocriptine therapy in acromegaly. *Lancet*, II 1164-1168, 1975.
- 14) Chihara, K., Y. Kato, H. Abe, M. Furumoto, K. Maeda, and H. Imura: Sleep-related Growth Hormone release following 2-Br- α -Ergocriptine treatment in acromegalic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **44**: 78-84, 1977.
- 15) Faglia, G., P. Beck-Peccoz, P. Travaglini, A. Paracchi, A. Spada, and A. Lewin: Elevations in plasma growth hormone concentration after Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LRH) in patients with active acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **37**: 338-340, 1973.
- 16) Rubin, A. L., S. R. Levin, R. I. Bernstein, J. B. Tyrrell, C. Noacco, and P. H. Forsham: Stimulation of growth hormone by Luteinizing Hormone-Releasing Hormone in active acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **37**: 160-162, 1973.
- 17) Giustina, G., E. Reschini, M. Peracchi, L. Cantalamessa, F. Cavagnini, M. Pinto, and P. Bulgheroni: Failure of somatostatin to suppress Thyrotropin Releasing Factor and Luteinizing Hormone Releasing Factor-induced growth hormone release in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **38**: 906-909, 1974.
- 18) Kobberling, J., G. Schwinn, und H. Dirks: Die Behandlung der Akromegalie mit Bromocriptine. *Dtsch. Med. Wschr.*, **29**: 1540-1542, 1975.

**Studies on pathophysiology and treatment in patients
with active acromegaly**

**Part II. Studies on pharmacological treatment
for active acromegalic patients**

Manabu HANAFUSA

Third Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Tadashi Ofuji)

Four patients with active acromegaly were treated for 18 to 180 days with 2-Br- α -ergo-cryptine (CB-154), and the following results were obtained.

- 1). Two patients showed an improvement in glucose tolerance with short term treatment with CB-154, and other patients showed a change in their voice and a reduction in soft tissue thickening with long term treatment.
- 2). The effect of CB-154 on LH-RH induced hGH release was studied in 2 patients with active acromegaly. In a patient whose hGH levels were suppressed by administration of CB-154 (CB-154 responder), CB-154 completely blocked LH-RH induced hGH release, whereas in a CB-154 non-responder CB-154 did not block LH-RH induced hGH release.
- 3). Under CB-154 administration plasma hGH concentration fell remarkably during awake, but plasma hGH level during sleep was not suppressed in patients with active acromegaly.

These results suggest that CB-154 is a potent drug for the treatment of acromegaly and act on both superior centers, the hypothalamus and the pituitary gland.