GRF に対する GH 反応が dopamine により消失し, sulpiride では変化しなかった末端肥大症の一例

市立小樽病院内科

松 原 三八夫, 小田柿 栄之輔
森 岡 時 世

Suppression by Dopamine of GH Release Induced by GRF in a Case of Acromegaly

**Miyao MATSUBARA, Einosuke ODAGAKI,
and Tokiyo MORIOKA**

Internal Medicine, Otaru Municipal Hospital,
Otaru, Japan

Inhibition of plasma GH by dopaminergic agonists is one of the characteristics of the GH secretion in acromegaly. GRF is known to stimulate GH secretion in most patients with acromegaly. In order to elucidate the relationship between GRF and dopamine in regulating the secretion of GH in this disease, we examined plasma GH responses to dopamine (DA) infusion (4 µg/kg/min), GRF injection (100 µg i.v.), sulpiride (SP) injection (200 mg i.v.), a DA blocker, DA plus GRF and SP plus GRF in a 51-year-old male patient with acromegaly.

Plasma GH was reduced to 14% of the initial level by iv infusion of DA, and was elevated to 158% by iv injection of GRF. No considerable change was observed in plasma GH by iv infusion of SP (114% of the initial level). GH release induced by GRF was remarkably reduced by simultaneous administration of DA (28% of the initial level), whereas SP administration did not affect GRF-induced GH release (154%). The marked reduction of GH release after DA plus GRF seems to suggest that the effect of DA on the GH regulation is stronger than that of GRF in this acromegalic patient. It is suggested also that endogenous DA may not play an inhibitory role in GH secretion in this case since DA blockade by SP did not raise basal GH levels and the GH response to GRF.

I 緒 言

末端肥大症 (Acro) の病因として下垂体 somatotroph の腫瘍化による GH 過剰産生と視床下部からの過剰刺激により somatotroph の過形成が引き起こされ GH が過剰産生される可能性等の説があるが、その詳細は現在尚不明である³⁾。また近年 GH 分泌を制御する視床下部因子として somatostatin, growth hormone releasing factor (GRF) が単離精製, 合成され臨床的に用いられつつあ

るが⁷⁾⁸⁾, これらの本症病態との関連も興味深いところである。一方 Acro の特徴の 1 つとして健常人と異なり dopamine (DA) 系作動薬により GH 分泌低下のみられる事が知られており, この特徴は本症の薬物療法に用いられている⁴⁾。今回著者らは DA あるいはその blocker である sulpiride (SP) 投与と GRF 投与を組み合わせ, Acro におけるこれらの相互関係について検討し若干の考察を加えた。

Table 1. Endocrinological and radiological examination data in a patient with acromegaly.

<p>X-ray examination</p> <p>hand and foot X-ray</p> <p>heel pad thickness rt.24 lt.25mm</p> <p>sesamoid index rt.29 lt.30</p> <p>cauliflower like tufting (+)</p> <p>skull X-ray</p> <p>enlargement of sella turcica (+)</p> <p>prognathism (+)</p>	<p>urinary 17OH-CS 5.3--6.5 mg/day</p> <p>17 KS 8.2--9.8 "</p> <p>urinary 17OH-CS and 17 KS were responded to 23 and 17 mg/day, respectively, by 4.5 gram oral administration of metopiron.</p>
<p>endocrinological examination</p> <p>plasma GH 9--15 ng/ml</p> <p>somatomedin C 5.9 U/ml</p> <p>T₃ 1.7 ng/ml</p> <p>T₄ 11.7 µg/dl</p> <p>transferrin 421 mg/dl</p> <p>Fe 147 µg/dl</p> <p>testosterone 5.9 ng/ml</p>	<p>LHRH test (100µg iv administration)</p> <p>LH (basal level 21--22 mIU/ml)</p> <p>peak " 110 "</p> <p>FSH (basal " 8.2--8.3 "</p> <p>peak " 22 "</p> <p>TRH test (500µg iv administration)</p> <p>TSH (basal level 0.24--0.26 µU/ml)</p> <p>peak " 3.9 "</p> <p>PRL (basal " 8.7--9.2 ng/ml)</p> <p>peak " 31 "</p>

II 症 例

Y.M. 51才 男性 船員

主訴: 発汗過多, 全身倦怠感

家族歴: 特記すべき事なし。

既往歴: 37才時副鼻腔炎, 42才時胃潰瘍にて手術, この頃から高血圧も指摘されている。

現病歴: 数年前から発汗過多, 全身倦怠感が認められ, ここ数ヶ月来その増悪がみられた。

入院時現症: 身長162cm 体重73kg 血圧150/100 で意識清明, 顔面は両下顎, 前額部突出し, 口唇, 舌肥大を認めた。発汗過多を認め, hand volume は右455 cc, 左480 cc であった。

検査成績: 血液・肝・腎機能等の一般臨床検査成績はすべて正常であり, 内分泌学的検査 (Table 1, Fig. 1) では GH は基礎値 9~15 ng/ml と高値であった。glucose 負荷 (100 g 経口) 後にやや軽度の抑制を認めたが最低値は 7 ng/ml となお高値であった。arginine 負荷 (0.5 g/kg 30分間点滴静注) に対し GH は軽度上昇, insulin 負荷 (0.15 u/kg 静注) に対しては正常の増加反応を示した。一方 l-dopa (500 mg 経口) や bromocriptine (2.5 mg 経口) などの dopamine 系薬物負荷により著明な GH 分泌抑制を認めた。また TRH (500 µg 静注) に対し GH は著明に上昇した。さらに血中ソマトメディン C は 5.9 u/ml, トランスフェリンは 421 mg/dl と⁵⁾ いずれも高値を示した。Immunoradiometric assay による高感度測定法 (RIAgnost hTSH ultrasensitive) を用いて測定した TSH は基礎値と刺激後の頂値にやや低値を認めた。他の内分泌機能はほぼ正常であった。形態学的には頭部・手足部 X 線検査, 頭部 CT スキャン等にて下垂体腫瘍と末端肥大が認められ, 視野検査は正常で鞍上進展もみられなかった。

Fig. 1. The percent changes of plasma GH in various loading tests in a patient with acromegaly. Basal GH levels (b) and nadir or peak levels were shown.

Fig. 2. The responses of plasma GH to iv injection of GRF (100 μ g), iv infusion of dopamine (4 μ g/kg/min) and GRF with dopamine in a patient with acromegaly.

GRF に対する GH 反応が dopamine により消失し、
sulpiride では変化しなかった末端肥大症の一例(松原, 他 2 名)

Fig. 3. The responses of plasma GH to iv infusion of sulpiride (200mg for 30 min) with or without iv injection of GRF (100µg) in a patient with acromegaly.

以上より本症例は典型的 Acro と考えられたが、これに対し 100 µg 静注による GRF 試験, 200 mg 30 分間点滴投与による SP 試験, 4 µg/kg/min による DA 点滴試験を行ない, さらに前者と後二者それぞれを組み合わせた二重負荷試験を行なった。その結果 Fig. 2 に示すごとく GRF 試験では血漿 GH 値は遷延型上昇を認め最高値は基礎値の 158% であった。DA 点滴で GH は基礎値の 14% まで低下し, DA 中止後その 410% までの rebound を認めた。一方 SP 投与では血漿 GH の明らかな変化は認められなかった (最高は基礎値の 114%, Fig. 3)。DA 点滴中に施行した GRF 負荷試験では GRF に対する血漿 GH の増加反応はほぼ消失し GRF 投与後の GH 最高値は基礎値の 28% であり (DA 投与 1 時間後の GH 値に比較すれば 146%), また DA 中止後の rebound は前値の 441% まで認められた。一方 SP 投与後の GRF 負荷試験では前値の 154% までの遷延型上昇を認め, GRF 単独投与時のそれと同程度であった。

III 考 案

本症例は臨床的にも内分泌学的にも典型的 Acro であり, TRH に対し血漿 GH は著明に上昇, GRF 負荷でも上昇を認め, DA 系薬物で著しい GH 低下を認めた。健常人への 1 µg/kg/min の DA 投与中に施行した GRF 試験では GRF に対する GH 反応が DA により増幅されることが最近報告されている⁶⁾。一方 Giusti ら²⁾は Acro 例で 3 µg/kg/min による DA 試験を行ない GRF による GH 反応が DA により抑制されたと報告した。しかし Acro に bromocriptine 投与下に GRF 試験を行なっても GH 反応の抑制はみられなかったとの報告もある¹⁾。今回著者らは Acro 例に DA 点滴下に GRF 試験を行ない, GRF による GH 上昇が DA によりほぼ抑制され且つ DA 中止後の GH rebound 現象

も DA 単独投与時と同程度に認められる事を観察した。DA で GH の低下するタイプの本症例では少なくとも GH への影響力は GRF より DA 系薬物の方が大きいことが示唆された。

DA の blocker である SP の 100 mg 投与は健康人で血中 GH に影響せず Acro の一部でその上昇を認める事が報告されている⁹⁾。本症例では 200 mg SP 単独投与で血漿 GH の変化を認めず且つ SP 前投与後の GRF 負荷に対する GH の反応にも変化を認めなかった事から、内因性 DA は本症例における GH 分泌異常に抑制的役割を有しているのではなく前述の DA 投与に対する GH 変化は薬理効果の可能性が強いものと推測された。しかし、今回の所見が Acro 一般に認められるものか、また DA 系薬物に対して血漿 GH が不変あるいは上昇を認めるタイプの Acro 例においても同様の所見が得られるのか、今後さらに例数をふやして検討することが必要であろう。

IV 結 論

GRF 負荷で血漿 GH 上昇、DA 投与で GH 低下を認める Acro 例に DA 点滴ならびに SP 投与後に GRF 負荷試験を行ない、前者では GRF による GH 反応が DA により明らかに抑制され、後者ではその GH 反応に変化を認めず、本 Acro 例における DA 効果は薬理効果の可能性が強いかもその影響力は GRF より大である事が示された。

合成ヒト GRF を御提供いただいた住友製薬株式会社に深謝致します。

本論文の要旨は第59回日本内分泌学会秋季大会(1986年、長崎)において発表した。

文 献

- 1) Cozzi, R., Dallabonzana, D., Oppizzi, G., Verde, G., Liuzzi, A. and Chiodini, P.G.: Bromocriptine does not alter growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 62: 601-604, 1986.
 - 2) Giusti, M., Lomeo, A., Mazzochi, G., Mignone, D., Sessarego, P., Monachesi, M. and Giordano, G.: The effects of growth hormone-releasing factor (GRF) and dopamine on growth hormone (GH) secretion in acromegaly. *J. Endocrinol. Invest.*, 8: 203-206, 1985.
 - 3) 井村裕夫: 末端肥大症及び下垂体性巨人症, ホルモンと臨床, 27 (春季増刊): 28-33, 1979.
 - 4) 入江実, 戸金隆三, 井上和子, 武田成正: Acromegaly 治療をめぐるトピックス, 日本臨床, 37: 820-825, 1979.
 - 5) 松原三八夫, 中川光二, 秋川和聖: 成長因子としてのトランスフェリン測定 of 臨床的意義, 第一報: 下垂体疾患治療前後での変化, 日内分泌会誌, 62: 1259-1265, 1986.
 - 6) 高原二郎, 藤岡 謙, 入野昭三, 新見道夫: GRF 試験—ドーパミン同時負荷の効果, 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班昭和60年度研究報告書, p.179-181, 1986.
 - 7) 高原二郎: Growth hormone releasing factor (GRF) 化学構造・生合成・体内分布, 日本臨床, 44: 514-521, 1986.
 - 8) 若林一二: 視床下部ソマトスタチンと GH の分泌, ホルモンと臨床, 27: 465-471, 1979.
 - 9) 吉永 肇, 羽二生邦彦, 佐藤秀一: 末端肥大症におけるドーパミン作動機構の意義について, 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班昭和57年度総括研究事業報告書, p.56-60, 1983.
- (受付日: '86. 7. 14)