

# 腫瘍に対する経静脈的栄養法の影響に関する実験的研究

—オートラジオグラフによる細胞動態の解析—

川崎医科大学 消化器外科（指導教授：佐野開三）

木 元 正 利

(昭和55年8月28日受付)

## Effects of Parenteral Nutrition on Tumor Growth

—An Autoradiographic Analysis—

Masatoshi Kimoto

Division of Gastroenterological Surgery, Department of  
Surgery, Kawasaki Medical School

(Accepted on August 28, 1980)

経静脈的栄養法がラットに移植した佐藤肺癌腫瘍に与える影響を組織学的に、またautoradiographyを使用して検討した。

- 腫瘍増大率は低カロリー輸液群で著明な低値を示したが( $2.68 \pm 0.82$ ,  $p < 0.001$ )、高カロリー輸液群と経口群には差を認めなかった( $5.19 \pm 1.50$ ,  $5.72 \pm 1.69$ )。
  - 高カロリー輸液群の腫瘍細胞は他の2群に比して大きい傾向が認められた。
  - 分裂指数、標識指数ともに低カロリー輸液群では低値で、この傾向は腫瘍中心部で強かった。
  - 標識指数は高カロリー輸液群で経口群に比して高値を示し、腫瘍中心部でも標識性が維持された。
- また、標識された分裂数は経口群に比して低値であった。
- 以上の検討の結果、経静脈的栄養法では増殖相に動員される腫瘍細胞の増加ないしは維持が推定された。このことは抗腫瘍化学療法上、有利な点と考えられた。

Effects of parenteral nutrition on tumor growth were examined histologically by using autoradiographic procedures.

- Growth rate (GR) of the Sato lung cancer implanted S.C. in the back of the rats of malnourished group was significantly lower ( $2.68 \pm 0.82$ ,  $p < 0.001$ ) than that of intravenously alimented group and orally fed group ( $5.19 \pm 1.50$ ,  $5.72 \pm 1.69$ , respectively).
- Tumor cells of parenterally fed group were larger than that of the other two groups, by means of histologic examination.
- Both mitotic index (MI) and labeling index (LI) of the tumors from malnourished rats were significantly lower compared with orally fed rats, and this tendency was remarkable in the central region of tumor.
- Labeling index of parenterally fed group was significantly higher than that of orally fed group. Even in the central region of tumor in this group, labeling

intensity was not decreased compared with subcapsular region.

Percentage of labeled mitoses (PLM) of the tumors from the intravenously fed animals was lower than orally fed one's.

5. Based on these findings, it is anticipated that parenteral nutrition may increase or maintain the tumor cells being mobilized in the tumor proliferation phase. This point seems to be useful for the anti-tumor chemotherapy.

### 緒 言

腫瘍と栄養との間に密接な関係が存在することは、古くから広く知られていたが、今世紀の初めに至って多くの研究が行なわれ<sup>1)~5)</sup>、新しい科学的事実の解明とともに、その関係も次第に明らかになってきた。

Tannenbaum 等<sup>6)</sup>に代表されるように、従来は経口投与量の調節を栄養管理の主たる方法として用いてきたが、1967年のDudrick 等<sup>7)</sup>の実験を境に飛躍的に発展した経静脈的栄養法によって、消化、吸收といった消化管の影響から離れた観点で、腫瘍と栄養の関係を検索するということに焦点があてられるようになってきた。

経静脈的栄養法が生体に如何なる影響をもたらすかについては、現在でもなお、その生理的変化でさえ十分に解明されたとは言い難く、特に腫瘍とその宿主に対する影響の研究は、いまだその緒についたばかりであるというのが現状である。

臨床的には、経静脈栄養法はその開発初期より悪性腫瘍患者に使用され、栄養状態の改善とそれに随伴して見られるであろう免疫能の回復<sup>8), 9)</sup>に著明な効果をもたらすことが知られている。

しかしながら、腫瘍そのものに与える栄養の影響という点では、腫瘍の増殖を促進して、急速な増大、増悪をきたすのではないかという危惧をいだく研究者もある<sup>10)</sup>。確かに、実験腫瘍におけるその増大率は低栄養状態で維持された動物のものより、高栄養状態のものにより高いことが知られている<sup>11), 12)</sup>。

これに対して、抗腫瘍化学療法に経静脈的栄

養法を併用した場合、Copeland 等<sup>13)</sup>の如く、著明な臨床効果を示したという報告もまた数多く見られる。経静脈的栄養法の併用は、副作用の軽減<sup>14), 15)</sup>と化学療法剤に対する耐容量の増加<sup>10), 16)</sup>という利点にとどまらず、腫瘍増大率の促進といった点からも、それ自身が腫瘍の細胞動態に何らかの影響を及ぼしているであろうと考えられる。

経静脈的栄養法が腫瘍に与える影響を、組織学的に、またオートラジオグラフ法を使用して細胞動態の変化という観点から解析を試みたので報告する。

### 材 料・方 法

体重 120 g 前後の香龍ラット背部皮下に佐藤肺癌 (Sato Lung Cancer. SLC) を 1.5 mm 角の細片として移植し、2週間飼育後、長径 10~20 mm の孤立性充実性腫瘍を形成したものを作った。飼育期間中に体重の減少したものや、増加が不良であったものは対象より除外した。対象を経静脈的高カロリー輸液群（以下 IVH 群と略す）20 匹、経口摂取群（以下 PO 群と略す）21 匹、低カロリー輸液群（以下 C 群と略す）17 匹の 3 群に分けた。

IVH 群と C 群は Ketamine 腹腔内麻酔下に右頸部を切開し、頸静脈を露出後、外径 1.0 mm 内径 0.5 mm のシリコンカテーテル（富士システムズ）を 2.5~3.0 cm 挿入し固定した。カテーテルは Steiger 等<sup>17)</sup>、宗田等<sup>18)</sup>の方法に準じて右頸部皮下から肩甲背部に引き出し、Harness をかけて固定した後 Swivel に連結した。輸液には Holter model 903 型ポンプを使用した。

輸液組成を **Table 1** に示す。IVH 群は 20% Glucose + 4% アミノ酸 + 電解質液、C 群は 5% Glucose + 電解質液とした。アミノ酸は E/N

**Table 1.** Composition of intravenous solutions

	IVH	C
Glucose	200.0 g	50.0 g
Amino acids	40.0 g	—
Na	66.7	66.7
K	25.0	25.0
Cl	66.7	66.7
Mg	6.7	6.7
Ca	13.3 mEq/L	13.3 mEq/L

比 1:1 の Ispol (大五栄養) を使用し、経口群は固型飼料 (日本ラット株式会社) を自由に摂取させた。

1) 腫瘍増大率 (Growth Rate, G.R): 実験開始前に腫瘍の長径、短径、高さを測定しておき、代謝ケージ内に移し、20 ml/日より輸液を開始し、漸増して 50 ml/日を維持量とした。実験期間は 1 週間とし、輸液量、尿量、尿糖を連日測定した。

また、尿の一部を窒素測定用として採取し、Rappaport-亀岡法<sup>19)</sup> を用いて NPN を求め、窒素バランスを算出した。1 週後に全群を屠殺し、腫瘍長径、短径、高さを測定し、下記の式で腫瘍増大率 G.R を算出した<sup>20)</sup>。

$$\text{腫瘍増大率 } G.R = \frac{\text{実験後長径} \times \text{短径} \times \text{高さ}}{\text{実験前長径} \times \text{短径} \times \text{高さ}}$$

組織学的検索: 屠殺したラットより腫瘍を摘出し、腫瘍中央部の全割面を切り出し、10% ホルマリン液で固定後、パラフィン包埋を行ない、厚さ 4 μ の連続組織切片を作製して以下の検討を行なった。

2) 単位面積当たりの腫瘍細胞数: 厚さ 4 μ の組織切片に Hematoxylin-Eosin 染色を行ない、光顕 400 倍下に 1 mm 方眼のミクロメーターを使用して、25 マス (625 μ<sup>2</sup>) 内の核数を計測し、細胞数 (Cell Count) として比較した。測定は被膜より 100 μ 以内の被膜直下部 (以下 SC と略す) と中心部 (以下 M と略す) に分

け、それぞれ無作為に 10 箇所以上選んで行ない、平均値を Cell Count とした。中心部が壞死巣の場合は除外し、充実性の部分を選んで測定した。

3) 分裂指数 (Mitotic Index, MI): 上記の組織標本を使用して分裂指数を測定した。前者と同様に SC, M に分け、それぞれ無作為に選んだ 10 視野について、合計 2,000 個以上の細胞に対する分裂像の割合として算出した。分裂期の判定、腫瘍細胞かどうかの鑑別が困難なものは全て除外し、SC/M 比についても比較検討した。

#### Autoradiography による検索

4) 標識指数 (Labeling Index, LI): Autoradiography による標識指数を測定した。IVH 群 10 匹、PO 群 13 匹、C 群 8 匹の計 31 匹に 6-methyl-<sup>3</sup>H-thymidine (日本アイソトープ協会) を 1 μCi/g の割合で腹腔内に投与し、投与後 2 時間目に全群を屠殺し、腫瘍を摘出した。腫瘍中央部全割面について 40 枚以上の連続切片を作製し、ディッピング法 (dipping method) による autoradiography を行なった<sup>21)</sup>。乳剤はサクラ NR-M<sub>2</sub> (小西六) を使用し、ディッピングは 42°C で行なった。8~16 週間の露出期間の標本をそれぞれ作製し、background 及び銀粒子の出現状態を比較し、12 週間露出のものについて測定し検討した。

コニドール X (Konidol X, 小西六)、フジフィックス (Fuji Fix, フジフィルム社) にて現像、定着後、hematoxylin 染色を行ない、各連続切片間で検討し、銀粒子の出現状態に差の無い標本について、光顕下に 5 個以上の銀粒子を認めるものを標識陽性とし、腫瘍細胞として疑わしいものは全て除外した。MI と同じく SC, M に分け、それぞれ無作為に選んだ 10 視野で、合計 2,000 個以上の細胞に対する標識率を測定し、3 群間で比較検討した。SC/M 比についても同様に検討を加えた。

5) 標識された分裂像の割合 (Percentage of Labeled Mitoses, PLM): 前記の標本を使用して、<sup>3</sup>H-thymidine 投与後 2 時間の標識さ

れた分裂像の割合 ( $PLM_2$ ) を測定した。SC, Mについて、それぞれ100個以上の分裂細胞に対して、LIと同じく5個以上の銀粒子を有するものを陽性として測定を行なった。

各変量は全て Mean  $\pm$  S. D で表示し、Student t-testによる統計処理を行なった。

### 結 果

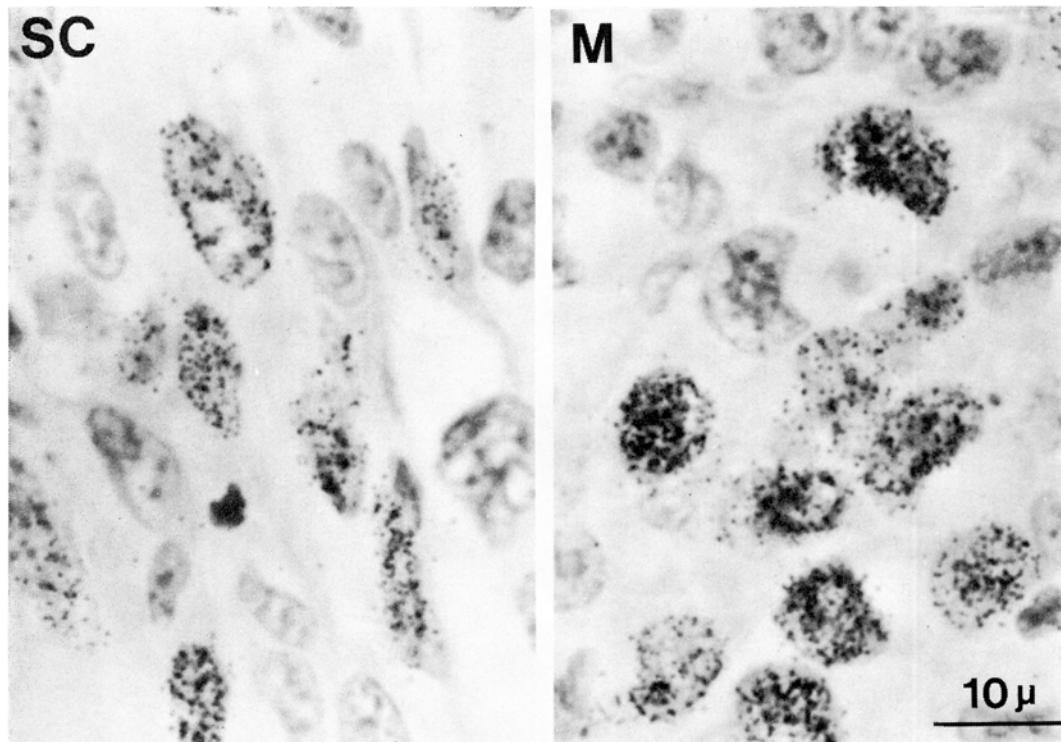
腫瘍移植後のラットの体重増加は、IVH群

で  $51.4 \pm 18.7$  g, PO群  $49.4 \pm 16.6$  g, C群  $54.4 \pm 15.0$  g で各群間に差は無く、実験開始時の腫瘍の大きさにも有意の差は認められなかつた。

実験期間中の体重変動について見ると、PO群では  $29.9 \pm 10.4$  g/week の増加が認められたが、IVH群は  $-9.9 \pm 14.6$  g/week で、増加は認められないものの、平均して維持されていた。C群では著しく減少し  $-49.6 \pm 14.0$  g/week であった (Table 2)。

**Table 2.** Effects of nutritional manipulations on tumor growth and weight change

	IVH Group	PO Group	C Group
Weight Change	$-9.9 \pm 14.6$	$+29.9 \pm 10.4$	$-49.6 \pm 14.0$ g/week
Caloric Intake	$236.1 \pm 37.3$	$265.7 \pm 31.5$	$40.9 \pm 10.0$ Cal/kg·day
Cell Count	$61.8 \pm 3.2$	$70.0 \pm 7.9$	$75.0 \pm 4.0$
Growth Rate	$5.19 \pm 1.50$	$5.72 \pm 1.69$	$2.68 \pm 0.89$
Tumor/Carcass	$2.02 \pm 1.05$	$2.21 \pm 1.00$	$2.36 \pm 0.89$ %



**Fig. 1.** Autoradiographic preparation of tumor from parenterally alimented rats (IVH group) stained with hematoxylin, after 12 weeks of exposure, demonstrating silver grains. ( $\times 400$ )

SC: subcapsular region M: middle region of tumor

輸液量は IVH 群で  $245.9 \pm 38.8 \text{ ml/kg} \cdot \text{day}$ , C 群で  $211.8 \pm 46.4 \text{ ml/kg} \cdot \text{day}$ , 投与カロリー量は IVH 群  $236.1 \pm 37.3 \text{ Cal/kg} \cdot \text{day}$ , PO 群  $265.7 \pm 31.5 \text{ Cal/kg} \cdot \text{day}$ , C 群  $40.9 \pm 10.0 \text{ Cal/kg} \cdot \text{day}$  で IVH 群は C 群の約 5.8 倍であった。

高カロリー輸液施行中の尿糖はカテーテル留置当日は殆どの例で軽度の陽性を示したが, 1~2 日目には全例陰性化し, 高張糖輸液に対する良好な順応を示した。

窒素バランスは小数例でのみ測定したが, IVH 群では手術当日より正のバランスを示し, これは実験期間を通じて維持された。C 群では当然のことながら負のバランスを継続した。

1) 肿瘍増大率: GR は IVH 群  $5.19 \pm 1.50$ , PO 群  $5.72 \pm 1.69$ , C 群  $2.68 \pm 0.82$  で低カロリー輸液の C 群では著明に抑制されたが ( $p < 0.001$ ), 他の 2 群間に有意の差は認められなかった。腫瘍の生着状況でも IVH 群と PO 群では皮下に良く固着されるのに対して, C 群では固着が遅延し, 可動性を有するものが多か

った。

2) Cell Count: SC では結合繊成分の混入が多く, 一定の知見は得られなかつたが, M では IVH 群  $61.8 \pm 3.2$  個, PO 群  $70.0 \pm 7.9$  個, C 群  $75.0 \pm 4.0$  個で IVH 群, PO 群, C 群の順に多くなり, 各群間に有意差を認めた ( $p < 0.005$ ,  $p < 0.1$ )。

IVH 群では単位面積当りの細胞数が低下しており, 間質成分に差が認められないことから, 細胞個々の体積の増大が考えられ, 長谷川等<sup>22)</sup> の計測値とよく一致する現象と思われた。

3) 分裂指数: MI は SC では IVH 群  $1.66 \pm 0.22\%$ , PO 群  $1.63 \pm 0.32\%$ , C 群  $0.77 \pm 0.21\%$  で IVH 群と PO 群は殆ど同値を示したが, C 群では有意に低値であった ( $p < 0.001$ ). M でも同様に IVH 群  $1.60 \pm 0.21\%$ , PO 群  $1.62 \pm 0.41\%$ , C 群  $0.64 \pm 0.18\%$  で C 群では著明な低値であった ( $p < 0.001$ ). SC/M 比の検討では IVH 群  $1.06 \pm 0.21$ , PO 群  $1.03 \pm 0.17$ , C 群  $1.30 \pm 0.44$  で C 群は他の 2 群に比して大き

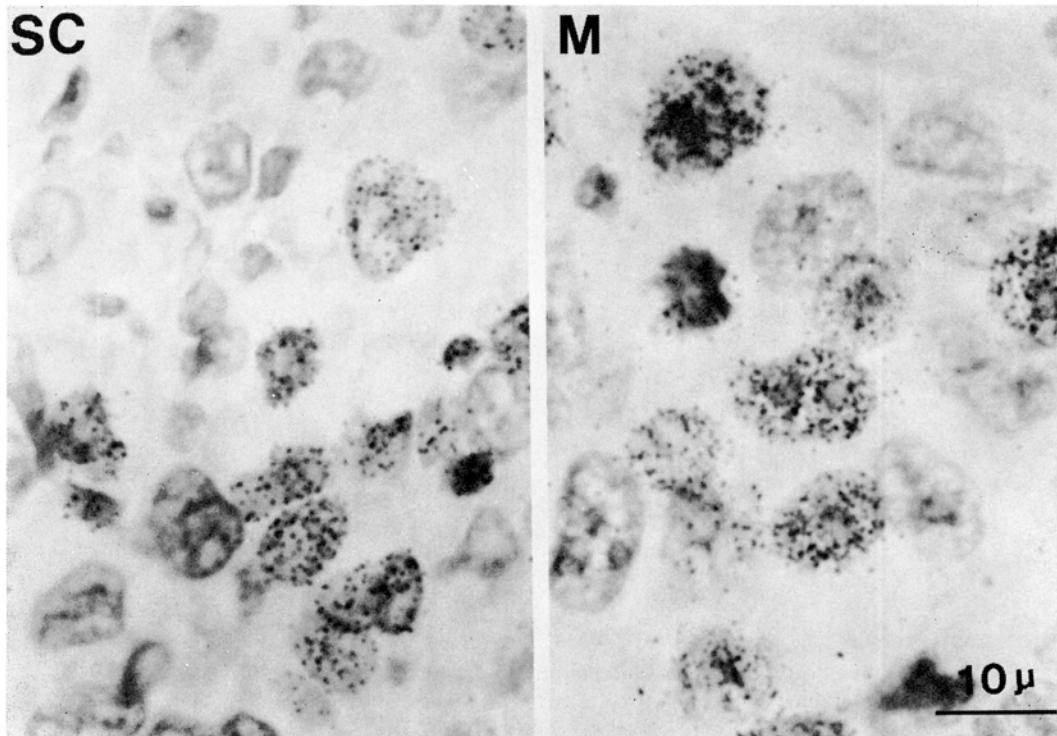


Fig. 2. Autoradiographic preparation of tumor from orally fed rats (PO group).

**Table 3.** Effects of nutritional manipulation on mitotic index

	IVH Group	PO Group	C Group
SC	1.66±0.22	1.63±0.32	0.77±0.21*
M	1.60±0.21	1.62±0.41	0.64±0.18*
SC/M	1.06±0.21	1.03±0.17	1.30±0.44**

\* p&lt;0.001    \*\* p&lt;0.1

< (p<0.1), 中心部での分裂の低下が著明であった。IVH 群は PO 群と差が無く, 中心部でも分裂が維持されていた (Table 3)。

4) 標識指数: LI は SC で IVH 群 26.1 ± 2.4%, PO 群 23.8 ± 2.9%, C 群 16.8 ± 3.6% で IVH 群は PO 群に比して有意に高く (p<0.1), C 群は著明な低値を示した (p<0.001)。M では IVH 群 22.5 ± 3.1%, PO 群 19.6 ± 3.7%, C 群 12.8 ± 2.8% で SC と同様に各群間に有意差を認めた。さらに, SC/M 比では IVH 群

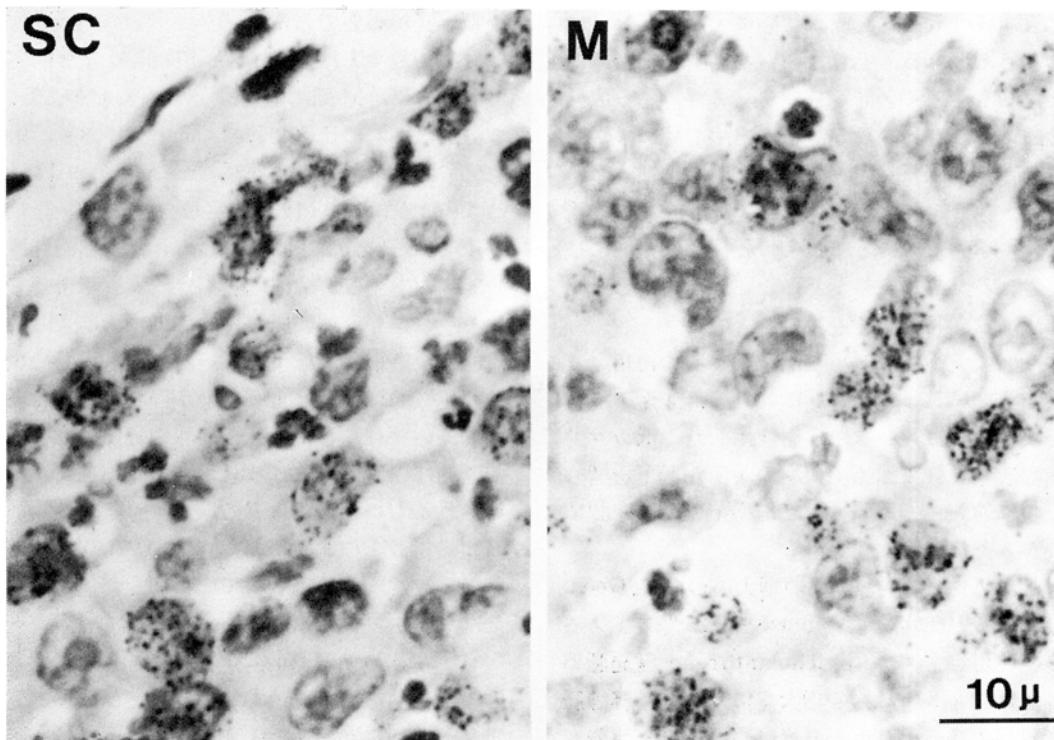
1.18±0.12, PO 群 1.23±0.17, C 群 1.32±0.15 で IVH 群は C 群に比して有意に小さく (p<0.1), 中心部での標識性が低下しないことを示したが, PO 群との間には差が無かった (Table 4)。

5) Percentage of Labeled Mitoses: Isotope 投与後 2 時間の Percentage of Labeled Mitoses, PLM<sub>2</sub> は SC で IVH 群 16.5 ± 2.0%, PO 群 39.7 ± 6.1%, C 群では 1% 以下で, IVH 群は PO 群に比して有意に小さく (p<0.001),

**Table 4.** Effects of nutritional manipulation on labeling index

	IVH Group	PO Group	C Group
SC	26.1 ± 2.37*	23.8 ± 2.86**	16.8 ± 3.57
M	22.5 ± 3.13*	19.6 ± 3.67**	12.8 ± 2.83
SC/M	1.18±0.12***	1.23±0.17	1.32±0.15

\* p&lt;0.01    \*\* p&lt;0.001    \*\*\* p&lt;0.05



**Fig. 3.** Autoradiogram of tumor from malnourished rats infused an iv solution of 5% glucose (C group). Each set of pictures is taken at the same magnification and interval of exposure, and illustrates that silver grains are well observed even in the middle region of tumor in malnourished rat.

**Table 5.** Effects of nutritional manipulation on percentage of labeled mitoses (PLM)

	IVH Group	PO Group	C Group
SC	16.5 ± 1.6	39.7 ± 6.1	0.8 ± 0.6
M	12.5 ± 4.2	31.3 ± 9.2	0.3 ± 0.5
SC/M	1.47 ± 0.46	1.38 ± 0.38	0.33 ± 0.57

C群は殆ど標識されなかった (Table 5). Mでも同様の傾向が認められた。

銀粒子の出現状態は Figs. 1~3 に示される如く、粒子数にばらつきがみられるものの、C群Mでも十分な標識性が保たれており、isotope の到達性による誤差とは考えられなかった。

### 考 察

腫瘍と宿主の栄養状態との関係は古くから種々研究されてきたが、従来行なわれたように、経口摂取による栄養管理の下では、必然的に消化管における消化、吸収状態に大いに影響されると考えられる。絶食といった制限の場合にはまだしも、アミノ酸インバランス等、ある成分を通常より余分に投与しようとする時には、実際にどの程度吸収されて生体内へ取り込まれるかが大きな問題となる。近年の経静脈的栄養法は非生理的であるとは言え、確実に生体内に投与されるため、投与量との相関を検索するという点では有利な方法と言える。

今回の実験では、現在臨床で普通に使用されている 20% glucose 液に加えて、4% アミノ酸及び電解質という組成を使用した。低カロリー輸液の C 群で腫瘍増大率の著明な低下を認めたのに対して、IVH 群では PO 群と差を認めなかった。

高カロリー輸液と腫瘍の増大について、Goodgame 等<sup>11)</sup> は 25% glucose + 4.25% アミノ酸液を使用して、methylcholanthrene 誘発腫瘍で経口群 248 ± 62% の増大率に対して、経静脈栄養群で 326 ± 60% と有意に高いことを報告している。Cameron と Pavlat<sup>12)</sup> は 27% glucose とアミノ酸液をラットの hepatoma に使用して、重量増加率の著明な促進を認めている。ま

た、長谷川等<sup>20)</sup> は著者と同じ佐藤肺癌に 21% Glucose と 4% アミノ酸液で同様の実験を行ない、5.83 ± 2.55 の増大率を報告している。

高カロリー輸液と腫瘍の増大は投与カロリー量、投与窒素量に左右され、また、アミノ酸組成や n-p Cal/N 比、電解質も深く関与していくと考えられ、その相関について更に検討中である。

腫瘍の増大には間質成分量も関与するが、今回の実験で組織学的に明らかな差の認められない中心部で、単位面積当たりの細胞数の算定から、IVH 群での腫瘍細胞の体積増加が推測された。

この現象について長谷川等は主として細胞質の肥大と考えているが、本実験では核の大型の細胞もかなり明確に認められている。細胞質成分の増加が実際にあるのか、また水分貯留による浮腫のようなものか、それ以外の因子によるものかについては意見の分かれる所であり、今後の研究が必要である。

分裂指数 MI は IVH 群と PO 群で殆ど同値であり、SC, M 間にも差は認められなかった。C 群では 2 者に比べて著明に低下しており、中心部ではさらにその傾向が強かった。Cameron は hepatoma で MI を測定しているが、経口群 1.4 ± 0.2 % に対して、高カロリー輸液群で 4.2 ± 0.4 % と著明な高値を示したと報告している。しかし、彼の経口群は腫瘍増大によって既に経口摂取量が低下しているため、影響の少ない比較的早期ではどうなのかの判断は困難である。いずれにしても、経静脈栄養法の如く、強制的に栄養を与えつづければ、mitosis は維持されるものと考えられる。

標識指数 LI は SC, M ともに IVH 群で軽度ながら有意に高く、C 群では著明な低値を示した。

SC/M 比の検討では、IVH 群は中心部でも被膜部と同様の標識性が維持されていることを示したが、C 群では MI と同じく中心部での低下が著明であった。

Gray<sup>23)</sup> は細胞の生存範囲と酸素圧の密接な関連を報告しているが、松澤等<sup>24)</sup> も同様な結

果を示し、さらに増殖、非増殖細胞の出現に関する因子を栄養と考えている。低カロリー輸液のC群のように腫瘍環境における低栄養状態が続くと、被膜部でも増殖細胞数が減少し、中心部ではさらにこの傾向が著しくなると考えられる。

また、経静脈的に栄養を与え続けると、中心部でも増殖相に存在する細胞数が維持されることになる。

PLM<sub>2</sub> の検討で、今回のIVH群はPO群に比して低値を示したが、PLMはG<sub>2</sub>期を表わす1つの指標と解釈されている<sup>21)</sup>。Basegra<sup>25)</sup>は絶食させたマウスのEhrlich腹水癌で著明なPLMの低下を示し、わずか12時間の絶食でも、主としてG<sub>2</sub>期の延長がおこることを報告している。IVH群の投与カロリー量がPO群に比して若干少なく、体重の減少、PLM<sub>2</sub>の低値から見て、今回使用した高カロリー輸液の組成及び量が生体に対して比較的低カロリーであったとも考えられ、大型の核の出現もこれによるものかも知れない。

しかし、MI、LIとともにPO群と同程度かそれ以上の値を示しており、PLM<sub>2</sub>が低値であることからMendelsohn<sup>26)</sup>の考えにあてはめると、IVH群では増殖細胞数(Growth Fraction, GF)がPO群に比して増加していると考えられる。条件の設定など、即断することは難しいが、Cameronも高カロリー輸液によって腫瘍増殖能の促進と細胞産生の増加を考えており、Copelandも栄養的操作によって、いわゆるdormant cellを反応させうるのではないかと述べている。今回の実験の結果はこれらの仮説を首肯させるものであった。

腫瘍の増殖の変化は増殖細胞数(Growth Fraction)と細胞周期(Cell Cycle)の2つの大きな要因によって左右され、細胞動態の解析にも多くの因子と種々の仮定が関与しているた

め、1つ1つの指標から推定を加えることには大きな危険を伴う。また、経静脈的栄養法にも高血糖やアミノ酸組成などの種々の問題があり、今後さらに詳しく検討を加える予定である。

## 結 語

経静脈的栄養法が腫瘍に与える影響を組織学的に、またautoradiographyを使用して検討した。

- 1) 腫瘍増大率は低カロリー輸液群で著明な低値を示したが、高カロリー輸液群と経口群には差を認めなかった。
- 2) 高カロリー輸液群の腫瘍細胞は他の2群に比して大きい傾向が認められたが、その原因についてはさらに検討の必要がある。
- 3) 分裂指数、標識指数ともに低カロリー輸液群では低値で、この傾向は腫瘍中心部ほど強かった。
- 4) 標識指数は高カロリー輸液群で高値を示し、腫瘍中心部でも標識性が維持された。また、標識された分裂数は経口群に比して低値であった。

5) 以上の検討の結果、経静脈的栄養法では増殖相に動員される腫瘍細胞の増加、ないしは維持が推定され、特に腫瘍中心部でも減少の程度が少ないことが考えられた。このことは抗腫瘍化学療法上、甚だ有利な点であると考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜わった川崎医科大学消化器外科教授、佐野開三先生に深謝し、同時に、当教室の先生方の御協力に感謝します。

腫瘍の御提供と御教示を頂いた大阪大学第1外科の長谷川順吉先生に深く感謝いたします。

なお、本論文の一部は第17回術後代謝研究会(千葉)にて発表し、第18回日本癌治療学会総会にて発表予定である。

## 文 献

- 1) Rous, P.: The influence of diet on transplanted and spontaneous mouse tumors. J. exp. Med. 20: 443—451, 1914
- 2) Bischoff, F. and Long, M. L.: The influence of calories per se upon the growth of sarcoma

180. Am. J. Cancer 32 : 418—421, 1938
- 3) Tannenbaum, A.: Effects of varying caloric intake upon tumor incidence and tumor growth. Ann. N. Y. Acad. Sci. 49 : 5—17, 1947
- 4) Pearson, A. G. E.: The effects of reduction in food intake on growth and differentiation of a squamous-celled carcinoma in mice, with special reference to experimental chemotherapy. Brit. J. Cancer 11 : 470—475, 1957
- 5) Goodgame, J. T., Lowry, S. F., Reilly, J. J., Jones, D. C. and Brennan, M. F.: Nutritional manipulations and tumor growth. The effects of starvation. Am. J. clin. Nutr. 32 : 2277—2284, 1979
- 6) Tannenbaum, A. and Silverstone, H.: Nutrition in relation to cancer. Adv. Cancer. Res. 1 : 452—501, 1953
- 7) Dudrick, S. J., Wilmore, B. V. and Vars, H. M.: Long-term total parenteral nutrition with growth in puppies and positive nitrogen balance in patients. Surg. Forum. 18 : 356—357, 1967
- 8) Copeland, E. M., MacFadyen, B. V., Rapp, M. A. and Dudrick, S. J.: Hyperalimentation and immune competence in cancer. Surg. Forum. 26 : 138—140, 1975
- 9) Copeland, E. M., Macfadyen, B. V. and Dudrick, S. J.: Effects of intravenous hyperalimentation on established delayed hypersensitivity in the cancer patients. Ann. Surg. 184 : 60—64, 1976
- 10) Schwartz, G. F., Green, H. L., Bendon, M. L., Graham, W. P. and Blakemore, W. S.: Combined parenteral hyperalimentation and chemotherapy in the treatment of disseminated solid tumors. Am. J. Surg. 121 : 169—173, 1971
- 11) Goodgame, J. T., Lowry, S. F. and Brennan, M. F.: Nutritional manipulations and tumor growth, II The effects of intravenous feeding. Am. J. clin. Nutr. 32 : 2285—2294, 1979
- 12) Cameron, I. L., and Pavlat, W. A.: Stimulation of growth of a transplantable hepatoma in rats by parenteral nutrition. J. Natl. Cancer Inst. 56 : 597—601, 1976
- 13) Copeland, E. M., MacFadyen, B. V., Lanzotti, V. L. and Dudrick, S. J.: Intravenous hyperalimentation as an adjunct to cancer chemotherapy. Am. J. Surg. 129 : 167—173, 1975
- 14) Copeland, E. M., MacFadyen, B. V. and Dudrick, S. J.: Intravenous hyperalimentation in cancer patients. J. surg. Res. 16 : 241—247, 1974
- 15) 岡田正, 長谷川順吉, 池田義和, 宗田滋夫, 板倉丈夫, 金昌雄, 高木洋治, 中川公彦, 曲直部寿夫: 癌患者に対する栄養輸液. 日消外会誌 10 : 513—520, 1977
- 16) Steiger, E., Oram-Smith, J., Miller, E., Kuo, L. and Vars, H. M.: Effects of nutrition on tumor growth and tolerance to chemotherapy. J. surg. Res. 18 : 455—461, 1975
- 17) Steiger, E., Vars, H. M. and Dudrick, S. J.: A technique for long term intravenous hyperalimentation in unrestrained rats. Arch. Surg. 104 : 330—332, 1972
- 18) 宗田滋夫, 岡田正, 佐谷稔, 曲直部寿夫: 栄養輸液の実験モデル作成法. 医のあゆみ 92 : 56—57, 1975
- 19) 柴田進・佐々木匡秀共著: 日常臨床化学—超微量定量法. 京都, 金芳堂. pp. 193—199
- 20) 長谷川順吉, 岡田正: 悪性腫瘍に対する栄養輸液の意義に関する実験的研究. 日癌治会誌 12 : 515—521, 1977
- 21) 松澤大樹編: ラジオオートグラフ一手技と応用一. 東京, 朝倉書店 1967
- 22) 長谷川順吉, 岡田正, 川島康正: 高カロリー輸液が腫瘍増殖に及ぼす影響に関する実験的研究. 術後代謝研究会誌 14 : 405—419, 1980
- 23) Gray, L. H.: Radiobiologic basis of oxygen as a modifying factor in radiation therapy.

Am. J. Roentgenol. 85 : 803—815, 1961

- 24) 松澤大樹, 佐々木俊作: 癌放射線治療への生物学的アプローチ. 医のあゆみ 55 : 681—685, 1965
- 25) Basegra, R. and Wiebel, F.: The growth of tumor cells under normal and fasting conditions. Recent Results Cancer Res. 17 : 118—127, 1969
- 26) Mendelsohn, M. L.: Autoradiographic analysis of cell proliferation in spontaneous breast cancer of C3H mouse. III The Growth Fraction. J. natl. Cancer Inst. 28 : 1015—1029, 1962